

Localización Automática de Electrodo de Estimulación Cerebral Profunda en Imágenes de Tomografía Computarizada: Aplicación a la Enfermedad de Parkinson

Proyecto de trabajo de grado para optar al título de Magíster en Ingeniería Eléctrica

Estudiante: Roger Gómez Nieto

Supervisor: Julián David Echeverry Ph.D.



**Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ingenierías - Programa de Ingeniería Eléctrica
Maestría en Ingeniería Eléctrica
Grupo de Investigación en Automática
Pereira, Risaralda, Colombia
2016**

Agradecimientos

Es mi deseo agradecer de manera sincera a las siguientes personas: a mis padres por el apoyo incondicional que me han brindado en mi carrera académica, a Andrés Marino Álvarez y Hernán Felipe García, por la guía constante que me brindaron durante el desarrollo de este trabajo de investigación, a mi tutor Julián David Echeverry por la supervisión y dirección durante todo el desarrollo de esta metodología. Quiero agradecer también a mis compañeros del grupo de investigación en Automática, quienes durante estos dos años me han brindado un excelente ejemplo académico, y a Colciencias por la financiación brindada durante los dos años que tardo esta investigación.

Esta investigación se desarrolló en el marco del proyecto *Estimación de los parámetros de neuro modulación con terapia de estimulación cerebral profunda en pacientes con enfermedad de Parkinson a partir del volumen de tejido activo planeado*, con código 1110 – 657 – 40687, financiado por Colciencias. El estudiante Roger Gómez Nieto fue financiado por la convocatoria interna para proyectos de grado de 2015 de la Universidad Tecnológica de Pereira; y por Colciencias, durante el año 2015 y 2016, en el marco del programa 'Jóvenes Investigadores', mediante las convocatorias 'Convocatoria Nacional Jóvenes Investigadores e Innovadores año 2014' y 'Convocatoria nacional Jóvenes Investigadores e Innovadores año 2015'.

Símbolos y Abreviaturas

Símbolos

Se tomará, por notación, en letras mayúsculas y en negrita las variables asociadas a matrices. De igual forma, los vectores se notarán en letras minúsculas y en negrita.

Símbolo	Definición
γ	Ruido de la CT
X_i	Valor de intensidad en la CT A
\bar{X}	Promedio de los últimos 100 valores de intensidad en la CT
n	Número de valores promediados de la CT
μ_i	Media de intensidad en la región i de la CT
σ	Varianza en la intensidad
k	Ruido en el nivel de intensidad
a_{ij}	Intensidad del píxel (i, j) de la imagen
β_A	Función de pertenencia para objeto o fondo
A_i	Número absoluto de píxeles en la región i
A	Matriz A
b	Vector b
c	Escalar c
$ c $	Valor absoluto del escalar c
$\mathbf{b} \in \mathbb{R}^n$	El vector b pertenece al espacio \mathbb{R}^n
h_i	Histograma en la región i
p_i	Probabilidad i de la distribución de valores de gris

Abreviaturas

- **AC**: Anterior Commissure (Comisura Anterior).
- **CT**: Computed Tomography.
- **DBS**: Deep Brain Stimulation.
- **EEG**: Electroencephalography.
- **EP**: Enfermedad de Parkinson.
- **ERF**: Edge Response Function.
- **HU**: Hounsfield.

- **IPG**: Implantable Pulse Generator.
- **MRI**: Magnetic Resonance Imaging.
- **MTF**: Modulation Transfer Function.
- **PC**: Posterior Commissure.
- **ROI**: Region Of Interest.
- **SNR**: Signal-to-Noise Ratio.
- **STN**: Subthalamic nucleus.
- **Sv**: Sievert
- **VTA**: Volume of Tissue Activated.
- **ITK**: Insight ToolKit.
- **MSQ**: Mean Squared Difference
- **MHA**: MetaImage Medical format

Contenido

1	Resumen	9
2	Objetivos	10
2.1	Objetivo General	10
2.2	Objetivos específicos	10
3	Introducción	11
4	Marco teórico	15
4.1	Estimulación Cerebral Profunda	15
4.2	Tomografía Computarizada	16
4.3	Registro de Imágenes	19
4.4	LEAD-DBS	20
4.5	Normalización espacial	21
4.6	Segmentación por umbral (<i>Thresholding</i>)	23
4.7	Métodos de detección de umbral	23
4.7.1	<i>Thresholding</i> Global	23
4.7.2	<i>Thresholding</i> Iterativo	24
4.7.3	Umbral local óptimo y adaptativo	24
5	Materiales y Métodos	25
5.1	Base de datos	25
5.1.1	<i>Ground Truth</i>	26
5.2	Co-registro de MRI y CT	28
5.3	Normalización MNI	28

5.4	Atlas de Región de Interés	30
5.5	Co-registro de Atlas con Imagen MNI	33
5.6	Segmentación <i>Thresholding</i>	34
5.6.1	Conversión de Coordenadas	37
5.6.2	Evaluación de resultados de segmentación	37
5.7	Encontrando el mejor K	38
6	Resultados y Discusión	40
6.1	Resultados obtenidos al cumplir el objetivo específico 1	40
6.2	Resultados obtenidos al cumplir el objetivo específico 2	47
6.3	Resultados obtenidos al cumplir el objetivo específico 3	48
7	Conclusiones y trabajo futuro	51

Índice de Figuras

1	A la izquierda se muestra las medidas detalladas del electrodo Medtronic 3389, a la derecha se muestran las referencias direccionales usadas en este trabajo para ubicación de estructuras anatómicas	16
2	Escala de Hounsfield [1]	17
3	Imágenes por Tomografía Computarizada: a) Ruido por elementos metálicos, b) Normalización espacial MNI correcta.	18
4	Diagrama general de la metodología propuesta	25
5	Corte con electrodos DBS.	27
6	Corte original (Izquierda) y etiquetado del Ground Truth (Derecha)	27
7	Co-registro de CT y MRI iniciales para el paciente 6.	28
8	Normalización MNI con diferentes métodos	29
9	Atlas para generación de ROI adaptativa	31
10	Umbral global vs. local. Se observa que, con un umbral local adaptativo, el nivel de intensidad aumenta en la zona inicial y final de la ROI en el eje axial, que es donde existe más probabilidad de encontrar estructuras óseas.	35
11	Umbral global vs. Local, y segmentación usando umbral local	36
12	Distancia euclidiana, resultado de segmentación de Electrodo DBS de P2. La distancia se incrementa a partir de 9.5, incluso llegando a superar el punto rojo. El punto rojo representa la distancia euclidiana que define la segmentación realizada por el Toolbox LEAD.	38
13	Distancia euclidiana que define la precisión de la segmentación realizada, en milímetros. La gráfica superior representa la segmentación del electrodo derecho. La inferior describe la segmentación del electrodo izquierdo. Entre menor sea la distancia aquí observada, mejor es la segmentación realizada, en el punto rojo se muestra la distancia que define la segmentación realizada por el <i>Toolbox</i> LEAD. La zona en verde son los valores de K para los que el método propuesto no es capaz de encontrar la trayectoria de los electrodos DBS. . .	41

14	Distancia euclidiana que define la precisión de la segmentación realizada, en milímetros. La gráfica superior representa la segmentación del electrodo derecho. La inferior describe la segmentación del electrodo izquierdo. Entre menor sea la distancia aquí observada, mejor es la segmentación realizada, en el punto rojo se muestra la distancia que define la segmentación realizada por el <i>Toolbox</i> LEAD. La zona en verde son los valores de K para los que el método propuesto no es capaz de encontrar la trayectoria de los electrodos DBS. . .	42
15	Distancia euclidiana que define la precisión de la segmentación realizada, en milímetros. La gráfica superior representa la segmentación del electrodo derecho. La inferior describe la segmentación del electrodo izquierdo. Entre menor sea la distancia aquí observada, mejor es la segmentación realizada, en el punto rojo se muestra la distancia que define la segmentación realizada por el <i>Toolbox</i> LEAD. La zona en verde son los valores de K para los que el método propuesto no es capaz de encontrar la trayectoria de los electrodos DBS. . .	43
16	Resultados de todos los pacientes, con resolución de 0.01 mm, con ROI definido por ATLAS propuesto. La línea de estrellas rojas muestra la distancia euclidiana de LEAD	45
17	Distancia euclidiana de segmentación para los valores de K del tramo elegido para la metodología propuesta, con escala aumentada en los valores de K de interés. El cuadro punteado muestra el rango establecido para K, donde la distancia euclidiana en la segmentación de todos los pacientes es menor a 1 mm	46
18	Reconstrucción 3-D del electrodo original (blanco) y la trayectoria encontrada con la metodología propuesta, definida mediante volúmenes semi-esféricos de aproximadamente el mismo diámetro del electrodo (rojo).	47
19	Resultados de co-registro de P1 y P3 con Atlas propuesto para creación de ROI	48

Índice de Tablas

1	Cortes por paciente	26
2	Número de cortes por paciente que contiene uno o ambos electrodos DBS . .	26
3	Dimensiones de la trayectoria del electrodo en espacio MNI. Estas distancias son calculadas en el eje axial, tomando en cuenta el corte en el que se encuentra la punta del electrodo y el corte en el que los electrodos DBS tocan el cráneo del paciente	30
4	Trayectoria de electrodos ubicados por LEAD. A pesar de la experimentación realizada con los parámetros posibles, la trayectoria de los electrodos del Paciente 5 no fue localizada por este <i>Toolbox</i>	33
5	Mejores K, con resolución de 0.01 mm, para ROI definida por ATLAS propuesto	44
6	Coordenadas de punta de los electrodos DBS brindadas por el Neurocirujano especialista, y por la metodología propuesta	49
7	Comparación de tiempo de cálculo de trayectoria de Toolbox LEAD [2] y método propuesto	50

1 Resumen

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una condición degenerativa y progresiva del sistema nervioso, que se manifiesta fundamentalmente como rigidez muscular, hipoquinesia, bradiquinesia y temblor. En los pacientes que sufren de estados avanzados de EP, la neurocirugía de Estimulación Cerebral Profunda (*Deep Brain Stimulation* - DBS) es la mejor alternativa al tratamiento médico, especialmente cuando se vuelven tolerantes a los medicamentos [3]. Produciendo una estimulación eléctrica en el Núcleo Subtalámico (*SubThalamic Nucleus* - STN), es posible aliviar los síntomas de la EP [4].

Este enfoque produce una actividad neuronal como resultado de la estimulación eléctrica, cuya cuantificación se conoce como Volumen de Tejido Activo (*Volume of Tissue Activated* - VTA), y se puede interpretar como la cantidad de tejido cerebral que presenta excitación o respuesta eléctrica a la estimulación que generan los electrodos, los cuales se implantan de manera permanente en el volumen cerebral del paciente. Sin embargo, para ubicar correctamente en el espacio de volumen cerebral dicho VTA, se debe conocer exactamente la ubicación de la punta de los electrodos DBS, así como su proyección espacial.

Así mismo, debido a que no todos los pacientes después de la cirugía tienen los electrodos posicionados exactamente en el STN, los resultados clínicos pueden diferir de acuerdo a la posición de los electrodos, por lo que es necesario conocer esta posición de manera exacta para evaluar posibles efectos secundarios en el paciente [5].

En este trabajo de maestría se logra localizar automáticamente los electrodos DBS usando una metodología de segmentación de imágenes médicas basada en umbral, determinando el valor óptimo de este umbral de manera adaptativa. Todo esto, con el fin de que el neurocirujano tenga una herramienta de localización automática que permita disminuir el tiempo global de los procedimientos médicos relacionados.

Igualmente, se desarrolla una metodología que permite localizar electrodos DBS en imágenes por Tomografía Computarizada (CT), con una alta tolerancia al ruido, usando métodos de detección automática de umbral; para evitar que se tenga que repetir el procedimiento de toma de imágenes de Tomografía Computarizada CT por un excesivo ruido; beneficiando así el paciente, al minimizar el nivel de radiación (agente carcinógeno) al que se ve expuesto en el tratamiento [6], [7].

El especialista también se beneficia al brindarle una herramienta que le permite obtener una ubicación rápida de los electrodos utilizados en la DBS, permitiendo tener unas medidas cuantitativas sobre el fenómeno de estudio. Información que se convierte en un factor clave, una vez se realiza un procedimiento quirúrgico complejo como lo es la neurocirugía DBS.

2 Objetivos

2.1 Objetivo General

Desarrollar una metodología de segmentación de imágenes médicas para la localización automática de electrodos utilizados en la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda, procedimiento que se realiza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La metodología propuesta debe adaptarse a las condiciones propias del paciente en términos de ruido, distorsión y demás parámetros de la imagen por Tomografía Computarizada.

2.2 Objetivos específicos

1. Desarrollar una metodología de caracterización que permita modelar de forma automática el umbral necesario para la segmentación, teniendo en cuenta las propiedades asociadas a cada paciente como ruido, distorsión, entre otros elementos propios de cada imagen obtenida por Tomografía Computarizada.
2. Desarrollar una metodología de segmentación de imágenes médicas que se acople con la metodología de determinación automática del umbral empleado en la segmentación tipo *Threshold*, con el fin de localizar de manera precisa los electrodos utilizados en la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda, definiendo para ello una región de interés adecuada.
3. Validar las metodologías propuestas, comparando los resultados obtenidos mediante la segmentación automática propuesta en este trabajo de grado, respecto a la segmentación manual realizada por un neurocirujano experto en el área.

3 Introducción

La eficiencia del tratamiento DBS depende principalmente de la distribución espacial del campo eléctrico inducido por los electrodos DBS, con relación a la anatomía cerebral. Este campo es función de la ubicación de los electrodos en el cerebro, por tanto, la información acerca de la posición de estos electrodos se usa para la puesta a punto de la estimulación. El conocimiento post-quirúrgico acerca de la ubicación de los contactos de los electrodos y su trayectoria es una información valiosa para la evaluación clínica de los efectos positivos y adversos de la DBS. Dicha información puede ayudar a los especialistas a identificar los mejores contactos a estimular, basados en el área anatómica deseada [8].

Estudios en pacientes con EP tratados con la cirugía DBS muestran que la precisión en la ubicación de los electrodos dentro de la región anatómica deseada está directamente correlacionada con la mejora motora durante la DBS [9], [10]. Aunque otros factores influyen los resultados clínicos de la DBS [11], [12], **la ubicación incorrecta de los contactos es considerada la causa más común de una pobre respuesta clínica** [2], [13]. En consecuencia, el conocimiento de la ubicación de los contactos, se convierte en información crítica en rutinas clínicas para evaluar los efectos de la DBS, y puede ayudar a definir el mejor contacto del electrodo que se debe estimular para tratar la DBS crónica, especialmente en los diseños de electrodos más actuales, que poseen múltiples contactos de estimulación.

Algunos métodos actuales de localización de los electrodos DBS usan la segmentación manual realizada por el neurocirujano, la cual puede tomar hasta 40 minutos [14]. Otros métodos emplean segmentación tipo *Thresholding*, y se basan en umbrales que no tienen en cuenta las condiciones variantes de la CT, como la variabilidad anatómica entre sujetos [2], [15]; lo que no permite que sean ajustables a las diferentes características que presentan las imágenes de la gran mayoría de los pacientes.

Los rayos X son nocivos para el cuerpo humano, y la dosis de este tipo de radiación entregada al paciente durante un examen de CT es relativamente alta comparado con otros exámenes radiológicos. Se ha reportado que la exposición excesiva a la radiación de rayos X durante exámenes clínicos incrementa considerablemente el riesgo de cáncer y otras enfermedades [16]. Es por esto que el objetivo principal en el uso médico de la CT es obtener imágenes de alta calidad con la menor dosis de radiación posible. El riesgo biológico asociado a niveles de radiación médica, es suficiente para motivar grandes esfuerzos de investigadores de la academia, la industria y el gobierno para desarrollar metodologías de baja dosis de radiación (low-dose), que sigan cumpliendo con sus objetivos clínicos [17].

Los valores típicos de dosis de radiación efectiva por paciente en una tomografía cerebral se encuentran en el rango de 1 – 2 mSv. Estos grados de exposición a esta radiación se pueden comprender mejor si se tiene en cuenta **el límite promedio anual de radiación**

en Estados Unidos, que es de 3.6 mSv [1], lo que expone claramente que al realizar dos estudios CT a un paciente por año, ya se estaría vulnerando este límite de radiación recomendado.

Para evitar repetir estudios CT a un paciente, por excesivo ruido o distorsión, una ubicación exacta de los electrodos DBS se puede adquirir mediante la segmentación de la geometría del electrodo, utilizando estas imágenes con alto nivel de ruido y distorsión. Para ello se propone un método de umbral local adaptativo, que junto con la Región de Interés (*Region of Interest* - ROI) generada por co-registro con atlas, permite aislar los electrodos DBS de las demás estructuras cerebrales, constituyendo esto el principal aporte de este trabajo de grado.

Similarmente, algo que se debe tomar en cuenta es el hecho que actualmente un escáner CT moderno, puede tener una resolución de 0.25 mm en las 3 dimensiones [1]. Téngase en cuenta, que la varianza del ruido de un píxel se incrementa linealmente con la resolución, específicamente con la 3ra potencia de esta [18]. Consecuentemente, si se desea mantener un nivel de ruido bajo con una alta resolución, se debe incrementar la dosis de radiación entregada al paciente [18]. Para entender esto con un ejemplo, si se desea doblar la resolución en las tres dimensiones, sin incrementar el nivel de ruido por píxel, la dosis de radiación necesita ser incrementada por un factor de 16x [18].

Obviamente esto no es un enfoque práctico, ya que no se le puede incrementar en ese nivel la dosis de radiación generada al paciente, por lo que las aplicaciones que trabajan en una alta resolución, deben tener la capacidad de ser tolerantes al ruido. De esta manera, se evidencia la necesidad de técnicas, metodologías, procedimientos y enfoques que permitan la localización efectiva de los electrodos DBS, aún en condiciones de baja resolución y alto nivel de ruido. Por esa razón, la metodología de segmentación aquí propuesta, permite ubicar efectivamente el electrodo, probándose exitosamente incluso con una resolución de 0.5 mm.

En el campo de la ingeniería, la segmentación de imágenes médicas es un área de estudio que ha estado activa durante los últimos años, y existen resultados donde el umbral varía proporcionalmente a la media de intensidad de la CT [2]. Sin embargo, hasta ahora no se ha reportado un método de segmentación tipo *thresholding*, en el cual el umbral se determine de forma automática, basado en diferentes características únicas de cada CT. Esta metodología para determinar parámetros intrínsecos de cada CT potencialmente permite que la segmentación pueda ajustarse a cada paciente y tener resultados no tan genéricos, sino ajustados al ruido, distorsión y demás variables que varían entre cada CT.

En el estado del arte de segmentación automática de electrodos, Pollo et al. [19] encontraron la localización del electrodo en imágenes obtenidas por resonancia magnética (*Magnetic Resonance Imaging* - MRI) usando un algoritmo basado en relaciones trigonométricas, obteniendo una incertidumbre en la localización de 1.73 mm. Sin embargo, tal como argumenta Lee en [20], la ubicación del electrodo usando MRI post-quirúrgicas puede tener

discrepancias significativas (1.40 ± 0.74)mm con la ubicación estimada usando una CT cerebral, lo que hace que en un enfoque individual, donde sólo se tiene en cuenta una estas dos tecnologías, la CT brinde una mejor precisión en la localización de artefactos metálicos [21].

Graffigna et al. [22] presentaron un método para detectar electrodos utilizados en Electroencefalografía (*Electroencephalography* - EEG), sin embargo, dado que estos electrodos se encuentran en la corteza cerebral, no se pueden generalizar estas conclusiones cuando se traslada a la DBS, ya que en esta última los electrodos se encuentran en órganos de relativa profundidad en el espacio cerebral, lo que implica nuevos desafíos. Además, la evaluación de los resultados tuvo un enfoque cualitativo más que cuantitativo.

Dykstra et al. [23] trabajaron en una aproximación con electrodos de estimulación cerebral profunda, realizando la extracción de coordenadas de contacto por medio de inspección visual de la CT post-quirúrgica; sin embargo, este método está limitado a un número reducido de áreas cerebrales, debido al tiempo que se requiere para la extracción visual.

Lalys et al. [24] trabajaron en la identificación de sitios óptimos para la DBS, construyendo un atlas a partir de las imágenes post-quirúrgicas. Para la segmentación de electrodos utilizados en la DBS aplicaron un umbral de intensidad fijo, cuyo valor no está especificado, para extraer el *voxel* más inferior de los electrodos del paciente, obteniendo un error de 1.31 mm, encontraron el baricentro de los *voxel* extraídos a lo largo de una extensión de 10 mm, lo que luego les permitía obtener la ubicación de los contactos utilizando las restricciones geométricas del electrodo 3389 de Medtronic [25]. Sin embargo, no usaron para esta ubicación imágenes del electrodo real, sino que modelaron el eje del electrodo dentro del atlas, usando métodos de regresión.

Motevakel y Medvedev [26] usaron una técnica llamada “método de unión”, que toma ventaja de la forma lineal de los electrodos y de los haces de luz que reflejan al ser elementos de metal, teniendo como resultado final un error máximo de 2.5 mm en la localización de los electrodos utilizados en DBS, sin embargo, su técnica requería que estuvieran los dos electrodos, lo que no los hace útiles en los cuadros clínicos donde sólo se introduce un electrodo DBS.

La localización de los electrodos utilizados en DBS es aún un procedimiento desafiante, debido a la presencia de artefactos de metal presentes en el electrodo y los cables del sistema para la DBS [27], [14]. Con el fin de resolver esta limitación, algunos autores realizan un análisis de artefactos para el electrodo, basados en algoritmos semiautomáticos [28]. Dada la alta dependencia que presentan los resultados de la señal de artefactos en esta área, otros autores calculan cada posición del electrodo, basado en deducciones geométricas [29]. A pesar de la buena precisión, este método consume mucho tiempo y requiere un experto con conocimiento previo en software de navegación de imágenes cerebrales [14].

Silva et al. [14] emplearon una herramienta basada en la nube [30] para estimar de manera automática la posición de los electrodos DBS relativa a estructuras anatómicas, usando

para ello una estimación de la trayectoria rectilínea del electrodo DBS basada en las puntas superior e inferior. Para la localización de cada electrodo intracraneal, usaron las distancias en mm especificadas por el fabricante entre cada contacto hasta la punta inferior. Para el proceso de validación, un neurólogo experto determinaba de manera manual las coordenadas de los electrodos DBS y estas se comparaban con las halladas automáticamente.

Horn y Kühn [2] determinan la ubicación del electrodo, mediante un proceso semiautomático. Ellos desarrollan un *Toolbox* en MATLAB, en el cual tiene un rango de precisión en la ubicación de la trayectoria de 2 mm. La trayectoria del electrodo se identificó usando segmentación por umbrales. El umbral usado se determinó añadiendo al promedio de intensidad del corte en la imagen CT (*slice*), la cantidad de la Ecuación (1):

$$T = [K \times Desv_Est] + \mu \quad (1)$$

Donde **K es una variable que puede determinarse para obtener la mejor segmentación**. No obstante, aproximando el umbral de esta manera, con el valor propuesto para $K = 0.9$ por [2], se puede presentar que todos o gran parte de los valores de intensidad de los *voxel* de los electrodos DBS queden por debajo del umbral calculado, lo que no permitirá realizar una correcta segmentación. Finalmente, encuentran la trayectoria del electrodo mediante un modelo de línea recta.

Sin embargo, la metodología que modela la trayectoria del electrodo como una línea recta, puede no modelar con precisión los resultados en un largo plazo, debido a que esta trayectoria puede volverse curva con el tiempo, debido especialmente a la presencia de aire o gas dentro de la cavidad craneal, durante el proceso post-quirúrgico [31], [32], [33].

A menudo los métodos de segmentación tradicionales fallan para las áreas claves en DBS debido a la pérdida de contraste en esta región [34]. Como se describió en [35], la precisión de la segmentación subcortical puede ser mejorada usando métodos de deformación por plantilla, los cuales hacen uso del conocimiento previo de la forma y la posición de cada estructura. Estos métodos están basados en imágenes por MRI etiquetadas manualmente, las cuales se usan como referencia para segmentar nuevas imágenes [14]. Cabe anotar aquí, que debido a la generación de un atlas definido anatómicamente, el cual según los resultados funciona con todos los pacientes de la base de datos, **la metodología expuesta en esta investigación no requiere de etiquetas manuales realizadas por un especialista**.

4 Marco teórico

En esta sección se describen los fundamentos teóricos necesarios que explican el desarrollo y elaboración de la metodología de localización automática de electrodos DBS usando umbrales automáticos. En la primera sección se presentan conceptos de medicina necesarios para entender la metodología de segmentación aplicada, se presenta la DBS como el procedimiento médico para el cual se desarrolla esta metodología, y la Tomografía Computarizada como tecnología empleada en la obtención de las imágenes de diagnóstico empleadas como base de datos. Luego, se explican las bases conceptuales de la herramienta LEAD-DBS, que es un punto de comparación importante para esta investigación, debido a que tienen un objetivo similar, respecto a la ubicación de los electrodos DBS. Por último, se exponen los conceptos básicos del proceso de normalización espacial y registro de imágenes médicas.

4.1 Estimulación Cerebral Profunda

La Estimulación Cerebral Profunda (DBS) se ha convertido en una de las técnicas de estimulación cerebral de uso clínico más importantes [36]. La aplicación de DBS para desórdenes del movimiento tales como la EP, Tremor esencial y distonía, actualmente también se está expandiendo hacia otras enfermedades y síntomas como epilepsia, Síndrome de Tourette, desórdenes compulsivos obsesivos y otras enfermedades psiquiátricas. La investigación sobre DBS actualmente se realiza en diversos centros alrededor del mundo y existe una amplia literatura científica publicada sobre el tema [37], [8].

La DBS como tratamiento quirúrgico para los síntomas de la EP fue aprobada en 1998 por el FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos [38]. Esta cirugía involucra la implantación de un dispositivo médico el cual consiste en tres componentes: El generador de pulsos implantado (IPG), los electrodos DBS, que contienen de uno a cuatro contactos de iridio de platino, y los cables de conducción eléctrica. Estos tres componentes se implantan quirúrgicamente dentro del cuerpo [39], [40]. El aspecto más importante en la terapia DBS es la necesidad de una alta precisión (± 1 mm), sin embargo, esta precisión en ocasiones se ve comprometida debido al equipo y las restricciones de tiempo [40].

A medida que la DBS se ha vuelto cada vez más común, se ha incrementado el número de reportes de eventos post-quirúrgicos adversos tales como anomalías de la voz, depresión, cambios de ánimo y problemas de comportamiento [41]. Tales desórdenes se asocian a menudo con una mala ubicación del electrodo con relación al área predefinida seleccionada para la implantación del electrodo [8]. En la Fig. 1(a) se muestra el electrodo más utilizado en la cirugía DBS, cuyas dimensiones están dadas por: Electrode distance = 7.5 mm. Distal tip distance = 1.5 mm, Electrode length = 1.5 mm, Electrode spacing = 0.5 mm. Mientras tanto,

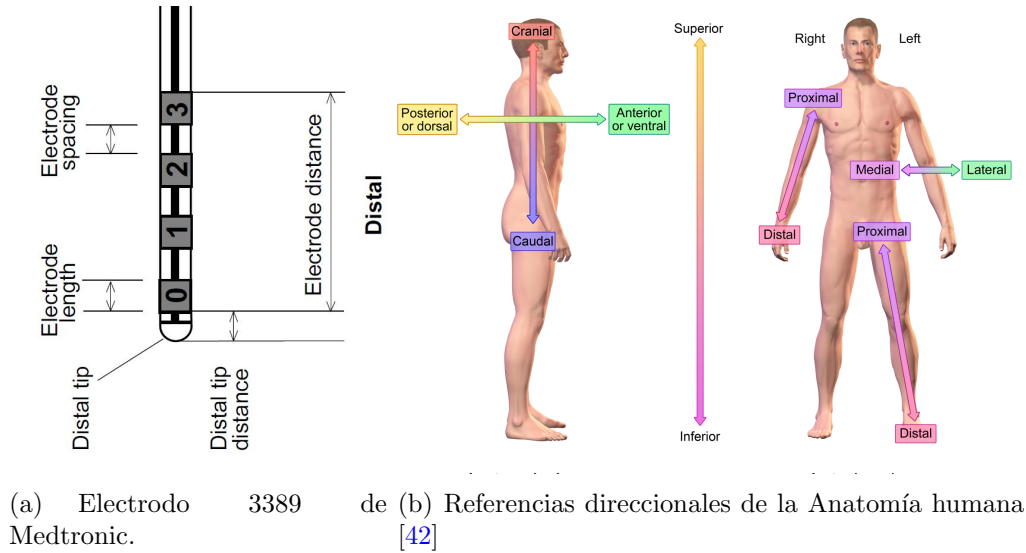


Figura 1: A la izquierda se muestra las medidas detalladas del electrodo Medtronic 3389, a la derecha se muestran las referencias direccionales usadas en este trabajo para ubicación de estructuras anatómicas

en la Fig. 1(b) se muestran conceptos anatómicos direccionales usados para la ubicación en los planos de la imagen CT.

4.2 Tomografía Computarizada

Anteriormente la herramienta más confiable usada para localizar el electrodo era la MRI. Sin embargo, la distorsión de imagen causada por el campo magnético local puede desviar la precisión de las imágenes MRI en la estimación de la posición del electrodo DBS [43]. Con el fin de evitar esto, y también debido a que el electrodo es un elemento de metal y por seguridad el equipo de MRI no debe interactuar con elementos ferromagnéticos [44], en la actualidad la técnica más usada para encontrar este electrodo está basado en imagen CT.

El principio de una CT es que un haz de rayos X en abanico penetra un corte (*slice*) del paciente. Del otro lado, un detector mide la intensidad del haz residual. Después de una pequeña rotación del tubo-detector, el procedimiento se repite. De esta forma, se graban proyecciones provenientes de diferentes direcciones y se obtiene la atenuación en 2 dimensiones (2-D). En la CT, se visualiza un valor en escala de grises proporcional a la atenuación. Este valor por *voxel* está dado en unidades de intensidad Hounsfield (HU). En esta escala, a manera de ejemplo, el aire tiene un valor de -1000 HU, el agua es equivalente a 0 HU, muchos metales presentan más de 1000 HU y el tejido óseo se puede encontrar en un rango

aproximado de 50 a más de 1000 HU [44], una explicación más detallada de esta escala de Hounsfield se muestra en la Fig. 2.

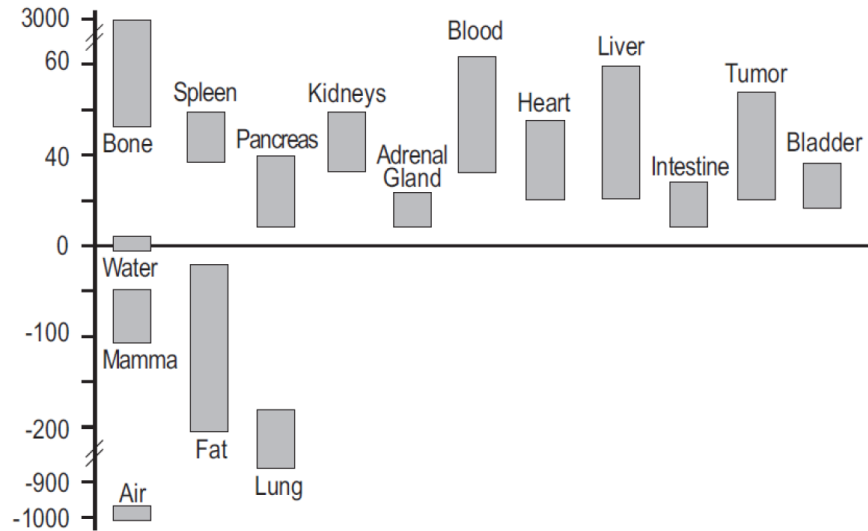


Figura 2: Escala de Hounsfield [1]

Analizando esta Fig. 2, se observa que los niveles más altos de escala de Hounsfield, en órganos humanos, lo tienen los huesos. La imagen obtenida en una CT es diferente de la convencional que se obtiene en radiografía. Se crea a partir de los datos recibidos y no es una imagen proyectada, por tanto, la reconstrucción de una imagen CT requiere la solución de más de 250,000 ecuaciones simultáneamente. El formato de imagen CT se compone de muchas celdas, cada una asignada a un número y visualizada como una densidad óptica o nivel de brillo en el monitor. Los sistemas actuales brindan matrices de 512 x 512, resultando en 262,144 celdas de información [45].

Cuando se tienen estudios de tomografía, que involucran elementos metálicos, se observa la presencia de un ruido y distorsión adicional, generado por el haz de reflexión del elemento metálico ante el campo incidente, como se observa en la Fig. 3(a). **Este tipo de distorsión hace aún más desafiante la segmentación del electrodo, debido a que tiene niveles de intensidad similares al área del electrodo.** Si bien existen métodos [46] para disminuir este tipo de ruido, generando resultados como el que se muestra en la parte derecha de la Fig. 3(a), estos métodos son costosos computacionalmente, lo que impide que puedan ser potencialmente aplicados con éxito en entornos clínicos. En este trabajo propuesto, se contribuye en la mejora de estos tiempos computacionales, como se muestra en la Tabla 7.

Debido a que las imágenes CT están compuestas de valores de píxeles discretos, la calidad de imagen es más fácil de cuantificar y caracterizar que en las radiografías convencionales. Existen métodos para medir la calidad de la imagen, y se han determinado

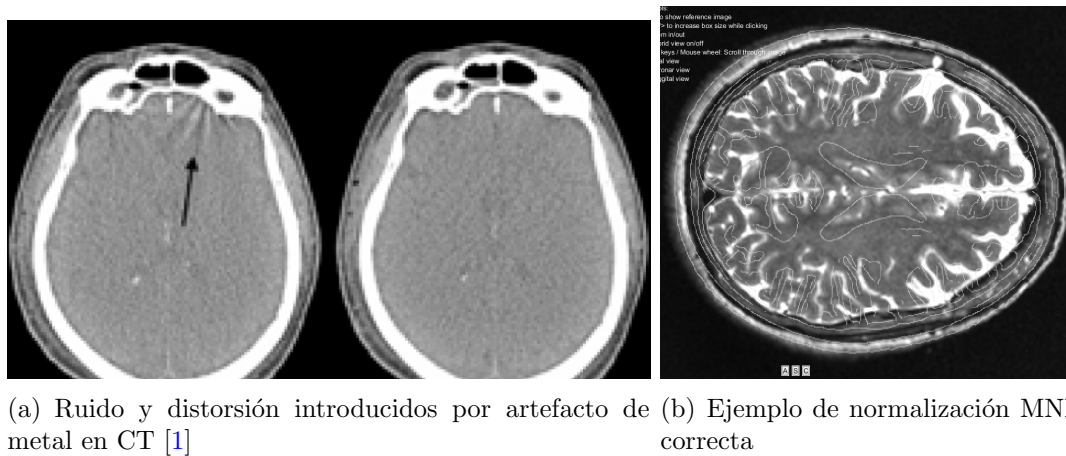


Figura 3: Imágenes por Tomografía Computarizada: a) Ruido por elementos metálicos, b) Normalización espacial MNI correcta.

cinco características principales que pueden ser medidas: resolución espacial, resolución de contraste, ruido, linealidad y uniformidad [45].

- **Resolución espacial:** Si una imagen tiene una estructura geométrica regular, se verá algo borrosa en la interfaz. La resolución espacial mide qué tan borrosa está la imagen. Esta resolución es una función del tamaño de píxel: **a menor tamaño de píxel, mejor resolución espacial**. Disminuir el espesor del *slice* también permite mejorar la resolución espacial.
- **Resolución de contraste:** Es la capacidad de distinguir un tejido blando de otro sin importar el tamaño o la forma. La resolución de contraste de la CT es considerablemente mejor que la de una radiografía, principalmente por la dispersión de la radiación rechazada por los colimadores.
- **Ruido:** Si se tomara una imagen por CT de un medio homogéneo como el agua, cada píxel debería tener un valor de cero. Por supuesto, esto no ocurre porque la resolución de contraste del sistema no es perfecta, por consiguiente, los números de la CT pueden promediar cero, pero existe un rango de valores mayor o menor a cero. Esta variación, encima o debajo del valor promedio es el ruido del sistema.

El ruido se puede definir como el porcentaje de desviación estándar para un gran número de píxeles obtenidos de una imagen de agua. Este nivel de ruido depende de los siguientes factores: tamaño de píxel, grosor del *slice*, eficiencia del detector y dosis de radiación aplicada al paciente. **En la práctica el factor que se varía para controlar el ruido, es la cantidad de radiación aplicada al paciente.**

Las imágenes con alto ruido aparecen manchadas. Es tan importante este factor, que el ruido debe ser evaluado diariamente por el encargado del sistema CT, a través de la toma de una imagen CT a un elemento en forma de anillo que contiene 5 materiales diferentes, a los que una vez se les toma la imagen CT, se les verifica los niveles de intensidad de acuerdo a un estándar, para verificar que el tomógrafo esté calibrado, y así minimizar el ruido de las imágenes que se obtengan.

- **Linealidad:** Los sistemas de imagen por Tomografía Computarizada deben ser calibrados frecuentemente para que tengan un funcionamiento correcto. Un tipo de calibración común usa la prueba de 5 pines, en la que cada uno está hecho de un material de plástico diferente del cual se conoce las propiedades físicas de atenuación de rayos X. Después de la prueba, se grafica el valor medio y la desviación estándar por pin. La gráfica del número CT contra el coeficiente de atenuación lineal debería ser una línea recta que pasa a través del número CT cero para el agua [45].
- **Uniformidad:** Cuando se adquiere una imagen de un objeto uniforme como el agua, cada píxel debería tener el mismo valor ya que representa el mismo objeto. Sin embargo, debido a que el sistema de imágenes por CT es un dispositivo electromecánico extremadamente complicado, tal precisión no es consistentemente posible. El valor CT para el agua podría variar considerablemente de un día a otro, e incluso de una hora a otra.

En cualquier momento que se tome una imagen de agua, el valor de los píxeles debería ser constante en todas las regiones de la imagen reconstruida, a dicha característica se le conoce como uniformidad espacial. Si todos los valores están dentro de dos desviaciones estándar del valor medio ($\pm 2\sigma$), se dice que el sistema presenta una uniformidad espacial aceptable [45].

Los sistemas de imágenes por CT están sujetos a todas las dificultades convencionales de los sistemas de imágenes por rayos X como la desalineación, mala calibración y mal funcionamiento. Además, tienen complejidades adicionales por la consola interactiva y los equipos de cómputo asociados. Cada uno de estos sub-sistemas incrementa el riesgo de acumulación y propagación de errores, incrementando la inestabilidad del sistema, lo cual podría resultar en la degradación de la calidad de la imagen.

4.3 Registro de Imágenes

En muchas situaciones clínicas se realizan varios tipos de imágenes a un paciente con el fin de analizar su situación clínica. Estas imágenes pueden ser rayos X, MRI, CT o ultrasonido, y su propósito es brindar información acerca de la anatomía del individuo. La combinación de

este tipo de imágenes a menudo conduce a información importante, la cual no es fácilmente deducible de los exámenes por separado. Para unir estas imágenes, se debe encontrar una relación espacial entre ellas. El registro de imágenes es la tarea de encontrar una relación espacial uno a uno de los *voxel* en una imagen con los de la imagen que se desea registrar [47].

En un registro intervienen dos imágenes, una de estas imágenes, la imagen que se mueve $I_M(x)$, se deforma hasta que encaja en la otra imagen, la imagen fija $I_F(x)$. El registro es el problema de encontrar una transformación $T(x) = x + u(x)$ que haga $I_M(T(x))$ alineada espacialmente con $I_F(x)$. La calidad de esta alineación se define por una distancia o medida de similitud S que puede ser la SSD (*Sum of Squared Differences*), la tasa de correlación o una medida de información mutua.

Comúnmente, el registro se formula como un problema de optimización en el cual una función de costo C_f se minimiza. Para resolver este problema de minimización, existen básicamente dos aproximaciones: paramétrica y no paramétrica [47]. En esta investigación se usan los métodos paramétricos, en donde el número de transformaciones posibles se limita al introducir un modelo de la transformación. Por tanto, el problema de optimización que se enfrenta está dado por la ecuación Ecuación (2) [48]:

$$\hat{T}_\rho = \arg \min_{T_\rho} C_f(T_\rho; I_F, I_M). \quad (2)$$

Donde el subíndice ρ indica que la transformación ha sido parametrizada. El vector ρ contiene los valores de los “parámetros de transformación”.

Luego de la deformación, la imagen que se ha movido $I_M(T_\rho(x))$ debería tener alta similitud con la imagen fija $I_F(x)$. Posteriormente, se puede hacer la comparación de las imágenes borde a borde en un software de visualización médica. La aplicación de un método de registro de imágenes requiere elegir el método de optimización, la estrategia multi-resolución, el método de interpolación de imagen, el modelo de transformación de coordenadas y la definición de la función de costo C_f . En [49] se discuten varias posibilidades para el método de optimización. En [50] se encuentra una perspectiva actualizada del registro de imágenes, usando la librería para registro y procesamiento de imágenes en C++, ITK, que es el enfoque que usa el software de registro elastix.

4.4 LEAD-DBS

LEAD-DBS es un *Toolbox* de MATLAB para visualización y reconstrucción de electrodos DBS en imágenes post-quirúrgica MRI y CT. Para usar este *Toolbox* es necesario convertir al espacio del Montreal Neurological Institute (MNI) las imágenes MRI y CT. LEAD puede

ser visto como una colección de herramientas útiles que han sido reunidas con el propósito de procesar información relacionada con los electrodos DBS. En esta investigación se usa este *Toolbox* para la normalización MNI de las imágenes. LEAD usa, entre otros, el método DARTEL para esta normalización, el cual será explicado a continuación.

El método DARTEL genera imágenes deformadas, las cuales se alinean con una plantilla promedio obtenida previamente. La rutina incluye un registro basado en una ‘transformación afín’ [51] inicial de la plantilla con los datos tipo TPM (*Tissue Probabilistic Maps*) liberados con el software de procesamiento de imágenes médicas SPM. Una ‘transformación afín’ [51] consiste en una transformación lineal seguida de una traslación, como se muestra en la Ecuación (3), donde A es la matriz y \vec{t} el vector que representan la transformación afín.

$$\vec{x} = A(i \ j \ k)' + \vec{t} \quad (3)$$

Antes de aplicar este método se debe hacer un co-registro de la MRI con la CT, esto debido a que se usa un procedimiento de interpolación tri-lineal, dadas las 3 dimensiones involucradas; y no se realiza ningún enmascarado de la imagen.

En LEAD, para evaluar la calidad de la reconstrucción automática, la trayectoria propuesta de los electrodos se compara con una localización manual de los electrodos. La reconstrucción es clasificada como correcta si la distancia Euclidiana entre las dos es menor a 2 mm, que es el diámetro aproximado de la trayectoria de los electrodos. Sin embargo, **el método que usa LEAD es semi-automático, ya que requiere una corrección del especialista en cuanto a la profundidad en el eje axial de los electrodos DBS.**

4.5 Normalización espacial

En algunos casos, los datos extraídos de imágenes CT y MRI se obtienen de un paciente con el único objetivo de encontrar información individual acerca de la anatomía cerebral de dicha persona, por ejemplo, cuando se usa para planear una cirugía de remoción de tumor. Sin embargo, en otras ocasiones se desea generalizar sobre los individuos para conocer detalles de la función cerebral que apliquen más ampliamente a nuestra especie humana. Esto requiere que los datos de todos los individuos se integren de alguna manera, y en estos casos la normalización espacial se convierte en un elemento clave para lograr esta generalización.

Sin embargo, los cerebros de cada individuo son altamente variables en su forma y tamaño [52], ya que incluso en gemelos idénticos existen diferencias sustanciales en las estructuras [53], por lo que se necesita que, al momento de estudiar las imágenes de los cerebros de distintos individuos, éstas deban ser transformadas y alineadas. Este proceso de aplicar transformaciones espaciales a los datos en un espacio común se conoce como normalización

espacial [54]. El objetivo de este proceso es transformar las imágenes cerebrales de cada individuo con el fin de reducir la variabilidad entre imágenes de distintos individuos y hacer posible que se puedan realizar análisis de grupo significativos.

En el estado del arte actual, la plantilla que se usa para la normalización espacial es la desarrollada por el *Montreal Neurological Institute* (MNI). Esta plantilla fue creada alineando un conjunto de 305 imágenes al Atlas Talairach [55], usando registro basado en puntos de referencia, con el fin de identificar una línea muy similar a la línea AC-PC (línea de referencia en el plano axial), y los bordes del cerebro; crean una media de estas imágenes y luego re-alinean cada imagen a esta media usando un registro basado en una transformación afín de nueve parámetros.

Antes de hacer la normalización espacial, es necesario realizar unos pasos de pre-procesamiento de la imagen, como corrección de artefactos de baja frecuencia y segmentación del cerebro en los diferentes tipos de tejido, como materia gris, materia blanca y fluido cerebroespinal. Para verificar la calidad de la normalización espacial, el método potencialmente más útil es superponer la imagen original con la normalizada y verificar que los bordes del cráneo coincidan, como se muestra en la Fig. 3(b), en donde se observa el resultado de una normalización espacial MNI correcta, ya que los bordes del cráneo de la CT (imagen del fondo) y la imagen MRI (línea blanca) coinciden.

Sin embargo, no se debe esperar una total coincidencia, ya que como lo enuncia [56], normalizar imágenes de pacientes de la tercera edad, como lo son la mayoría a los que se les practica la DBS, involucra un conjunto de tareas desafiantes, debido a que con la edad el volumen de materia gris disminuye e incrementa el de fluido cerebroespinal, incrementando la variabilidad entre individuos. Además, el cerebro en el espacio MNI es levemente más grande que el normal. Estas diferencias tienen un valor máximo de 10 mm, y son más notorias en los cortes coronales.

Entonces, una vez las transformaciones han sido calculadas para la imagen estructural, estas son aplicadas a la imagen funcional usando las correspondencias encontradas en el co-registro [57]. La normalización espacial es un paso clave involucrado en la localización cerebral aplicada a diferentes individuos, y debido a esto, el éxito en este paso determina la capacidad que tiene nuestra investigación de ser comparada con otras. En este trabajo se usa específicamente la sexta versión del espacio MNI [58], en cuya construcción se registraron no linealmente 900 pacientes en el espacio de generación MNI 152 [59]. Las ventajas de esta sexta generación es que supera la SNR de las versiones anteriores.

4.6 Segmentación por umbral (*Thresholding*)

La segmentación por umbral (*Threshold*) es uno de los métodos más usados para la segmentación de imágenes. En este tipo de segmentación, se define un valor numérico para la intensidad de un píxel, denominado umbral, en el que un píxel se clasifica según su nivel de intensidad sea inferior o superior a dicho umbral. Seleccionando un valor adecuado para el umbral T , la imagen en escala de grises puede convertirse en una binaria. La imagen binaria deberá contener toda la información esencial acerca de la posición y forma de los objetos de interés, en este caso los electrodos DBS. La ventaja de obtener primero una imagen binaria es reducir la complejidad de los datos y simplificar el proceso de reconocimiento y clasificación de patrones. La forma más común para convertir una imagen a escala de grises a una binaria es seleccionar un solo valor para el umbral T . Luego, todos los valores que estén por debajo de T serán clasificados como negro (0) y aquellos que sean superiores como blanco (1) [60].

La técnica de segmentación tipo *Threshold* puede ser global o local. El método global selecciona un umbral para toda la imagen; este método no trabaja muy bien si hay nivel desigual en la intensidad a lo largo de la imagen, y en ese caso, se deben usar umbrales locales. La selección del umbral es crucial en segmentar una imagen, si el umbral no se selecciona apropiadamente, no se obtiene una segmentación apropiada. Se conoce como *esquema de umbral automático* el procedimiento de calcular por medios computacionales, sin intervención humana, el valor del umbral T para cada imagen. Esto requiere el conocimiento de las características de intensidad de los objetos, tamaño, fracciones de la imagen ocupadas por objetos y el número de estos que aparecen en la imagen [60].

4.7 Métodos de detección de umbral

Existen métodos de gran trayectoria para encontrar umbral de manera automática [61], los cuales se detallan a continuación:

4.7.1 *Thresholding* Global

Si una imagen consiste de diferentes objetos sobre un fondo, el histograma contendrá picos y valles. Si el histograma es *bimodal*, el umbral se selecciona como el valle entre los dos picos, esto es, el mínimo. Si el histograma es *multimodal*, se pueden determinar más umbrales como el mínimo entre dos máximos cualquiera

Para obtener distintos picos y valles, se puede cambiar el peso al histograma suprimiendo los píxeles que tengan un gradiente alto. En tales casos, el histograma contendrá los niveles de

grises que pertenezcan en su mayoría al objeto y el fondo, y puede ignorar los píxeles que estén en los bordes y que tengan un gradiente alto.

4.7.2 *Thresholding* Iterativo

En este método, el umbral se selecciona iterativamente, de acuerdo al algoritmo presentado a continuación:

algorithm 1 Segmentación tipo *Thresholding* Iterativo

Data: Imagen obtenida por CT

Result: Umbral automático

Se selecciona un estimado inicial del umbral T , que puede ser el promedio. **while** los valores medios μ_1 y μ_2 no cambian **do**

 Usando el promedio, se divide la imagen en regiones $R1$ y $R2$. Se calculan las medias μ_1 y μ_2 de las intensidades de las dos regiones. Se calcula el nuevo umbral con la Ecuación (4):

$$T = \frac{\mu_1 + \mu_2}{2} \quad (4)$$

end

4.7.3 Umbral local óptimo y adaptativo

Este método determina los parámetros de umbral en escala de grises óptimo en las sub-regiones para las que se han calculado histogramas locales.

1. Método de Chow y Kaneko

La imagen se divide en un arreglo de sub-regiones que se solapan y se construye el histograma en escala de grises para cada región. Se calcula el umbral óptimo para cada región. El umbral para cada píxel se calcula interpolando los resultados de las sub-imágenes. Este método brinda un mejor resultado, pero involucra gran complejidad computacional para aplicaciones en tiempo real.

2. Umbral multiespectral

Este tipo de umbral se usa en imágenes obtenidas remotamente donde existen muchas bandas espectrales. La forma más simple es obtener un umbral para cada banda y luego combinarlos para obtener una imagen con umbrales.

5 Materiales y Métodos

En esta sección se presentan los materiales y métodos usados para el desarrollo del proyecto, así como para la formulación de la metodología propuesta. En la Fig. 4 se muestra el diagrama general de la metodología propuesta, donde las circunferencias grises representan las entradas y salidas de los sistemas de procesamiento computacional, como las imágenes originales CT, MRI o la trayectoria de los electrodos DBS. Los rectángulos de la Fig. 4 representan los diferentes sistemas que realizan el procesamiento de datos en la metodología propuesta.

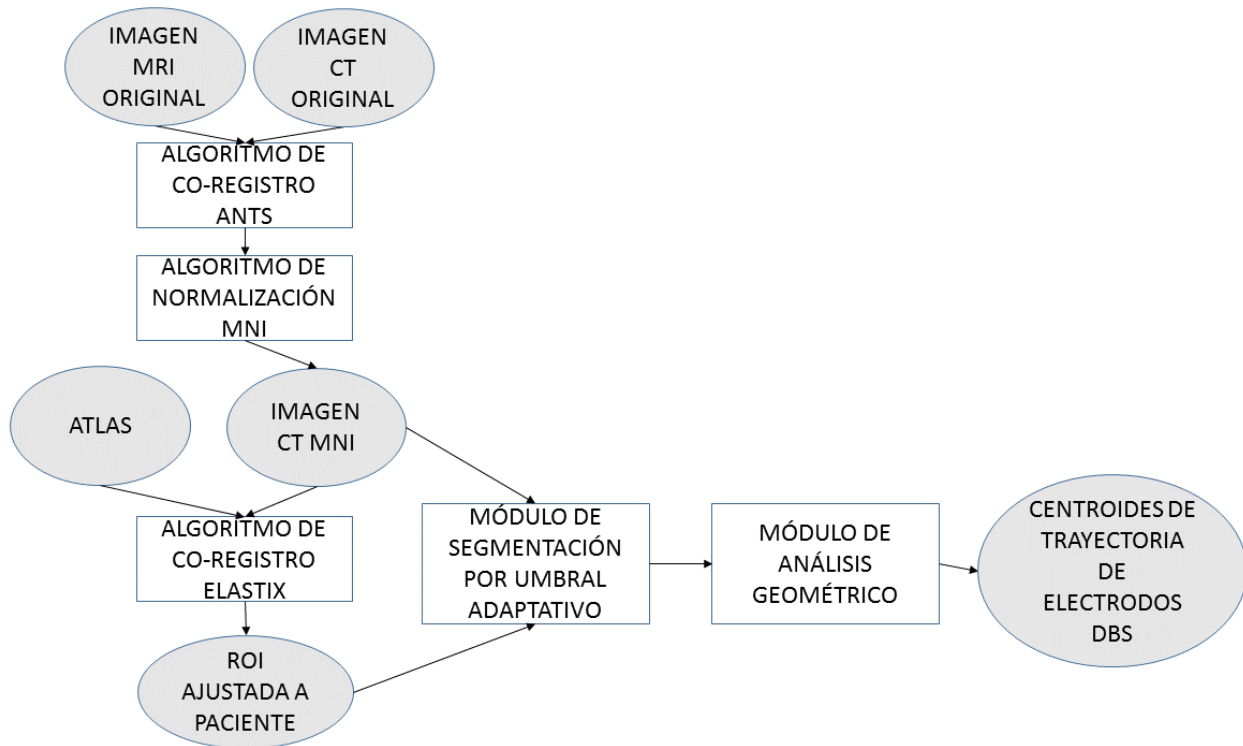


Figura 4: Diagrama general de la metodología propuesta

5.1 Base de datos

La base de datos está compuesta de 7 estudios de imágenes por Tomografía Computarizada, aplicadas a igual número de pacientes, todos diagnosticados por un especialista como pacientes de Enfermedad de Parkinson. Cada uno de estos estudios de imágenes contiene un determinado número de cortes (*slice*), como lo muestra la Tabla 1. Los estudios CT de esta base de datos fueron obtenidos en el Instituto Neurológico de Colombia y el Instituto

de Epilepsia y Parkinson del Eje Cafetero, en Colombia. Estos estudios de imagen por Tomografía tienen una resolución promedio de 1 mm.

Tabla 1: Cortes por paciente

Paciente	Número de cortes
P1	165
P2	302
P3	598
P4	111
P5	574
P6	454
P7	159

De este total de cortes (*slice*), no todos contienen electrodos DBS, como se muestra en la Tabla 2

Tabla 2: Número de cortes por paciente que contiene uno o ambos electrodos DBS

Paciente	Número de <i>Slice</i> con electrodos DBS
P1	61
P2	124
P3	153
P4	50
P5	190
P6	109
P7	46

En la Fig. 5 se observa uno de estos cortes, y los electrodos DBS que contiene.

5.1.1 *Ground Truth*

El Ground Truth se refiere a la información generada mediante observación directa como comparación a los datos que se generan mediante la metodología. Para obtener el *Ground truth* se etiquetan manualmente los centroides de los electrodos en cada uno de los cortes *slices* (Véase la Fig. 6(a)) que contienen electrodos, como se muestra en la Fig. 6(b). En total, se etiquetan manualmente más de 1400 centroides de cortes que contienen electrodos, pertenecientes a los 7 pacientes considerados para este estudio.

El *Ground Truth* en este estudio se basa en las coordenadas de los centroides de los electrodos. Esto se realiza de esta manera para poder comparar los resultados con la metodología de [2].

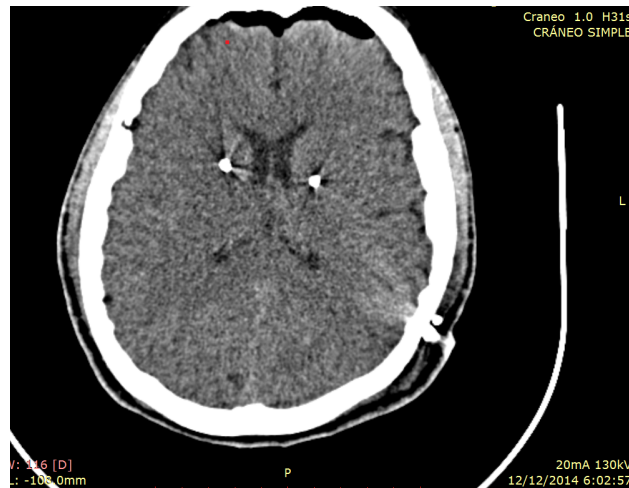
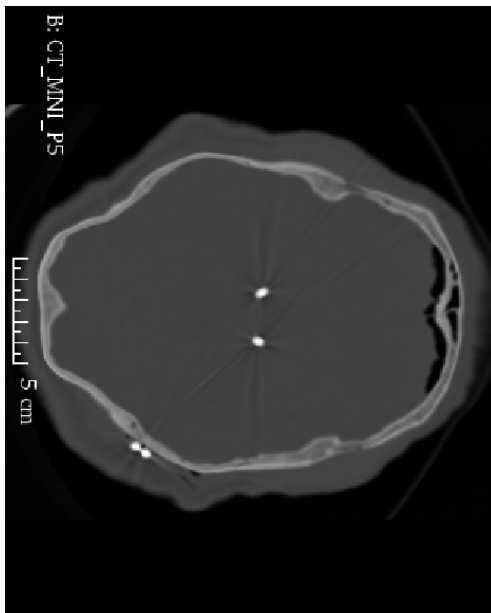
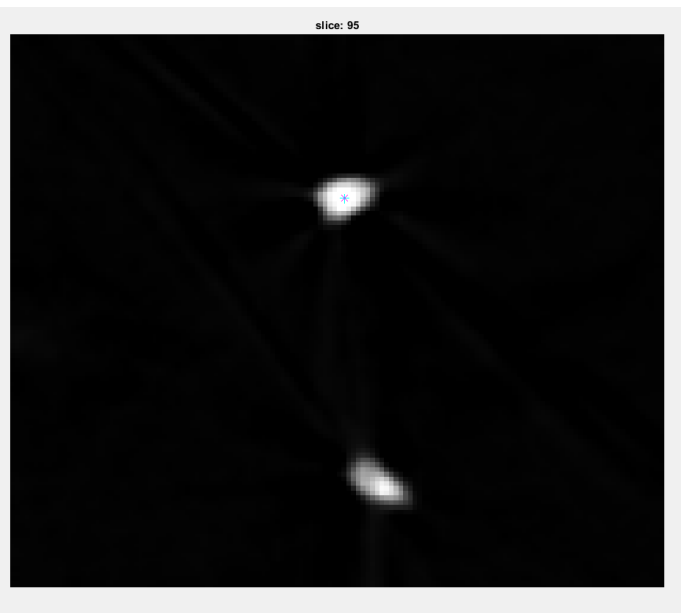


Figura 5: Corte con electrodos DBS.



(a) Corte de imagen CT original



(b) Acercamiento del etiquetado manual del *Ground Truth*, de los centroides de cada corte que contiene electrodo

Figura 6: Corte original (Izquierda) y etiquetado del Ground Truth (Derecha)

En [2] utilizan este método basado en centroides, debido a que se considera más preciso encontrar este centroide, y usando esta coordenada insertar un volumen 3D de las mismas dimensiones que el electrodo Medtronic 3389. De esta manera, se requiere una buena precisión en la determinación de las coordenadas de los centroides de los electrodos, para no generar errores que se propaguen en los procesos de inserción del volumen 3D.

5.2 Co-registro de MRI y CT

Para este co-registro, el cual representa el primer sistema de la Fig. 4, se usa el conjunto de librerías ANTS [62], el cual brinda una flexibilidad y rendimiento promedio alto. ANTS es un conjunto de librerías de código libre, basadas en ITK (*Insight ToolKit*), las cuales se han implementado fundamentadas en investigaciones publicadas en el área de registro de imágenes.

En ANTS [63] se usa un modelo de registro lineal, el cual está basado en una transformación afín. Las transformaciones lineales disponibles en ANTS optimizan la MSQ (*Mean Squared Difference*) con respecto a traslación, rotación, y en el caso de las transformaciones afines, el escalamiento. Un ejemplo del co-registro inicial entre CT y MRI para el paciente 6 de la base de datos, se muestra en la Fig. 7.

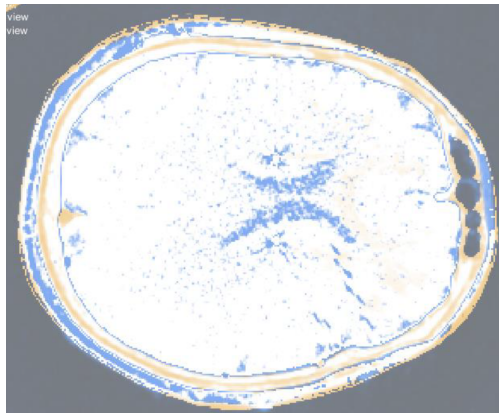
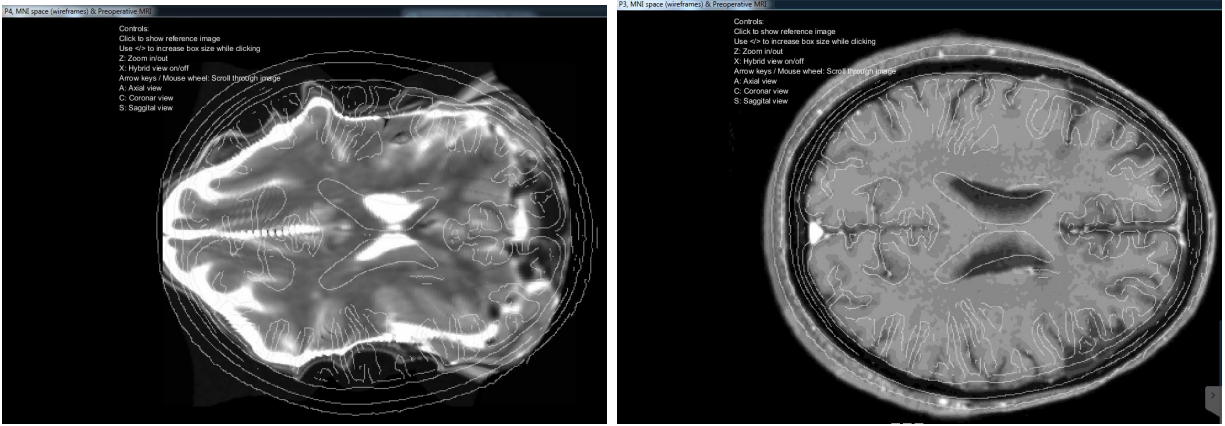


Figura 7: Co-registro de CT y MRI iniciales para el paciente 6.

5.3 Normalización MNI

Para esta normalización espacial, la cual representa el segundo sistema de la Fig. 4, de manera aleatoria, en primera instancia se usa el método DARTEL [64] para la normalización



(a) Resultado de la normalización con método DARTEL [64], se observan grandes errores al no coincidir las estructuras en forma y tamaño.

(b) Normalización exitosa con ANTS.

Figura 8: Normalización MNI con diferentes métodos

espacial al formato MNI. Sin embargo, los resultados no fueron exitosos, debido a que se encuentran errores de forma y tamaño, como se muestra en la Fig. 8(a).

Por lo tanto, para esta normalización espacial al formato MNI, se usa el método ANTS [65]. Con este método se obtienen unos buenos resultados, como se muestra en la Fig. 8(b). Como resultado de la normalización espacial, se obtiene la imagen de la Fig. 8(b), esta imagen ya contiene la CT original del paciente, a la que ya se le ha aplicado un proceso de co-registro con la imagen MRI.

El resultado final es una imagen CT que ya se encuentra normalizada espacialmente en el formato MNI. La validez de este resultado se puede verificar al revisar las estructuras de los órganos cerebrales, que en la Fig. 8(b) se marcan con líneas blancas, estas estructuras deben estar contenidas dentro del volumen delimitado por el cráneo; de igual forma, el cráneo de la MRI (en blanco) y el de la CT, deben coincidir casi que totalmente para poder afirmar que la normalización MNI fue exitosa.

Debido a las condiciones del formato MNI, esta imagen obtenida va a tener un tamaño de $394 \times 466 \times 378$ (este último es el eje axial) y un espaciado o resolución de 0.5 mm. La principal desventaja de la normalización al espacio MNI es la pérdida de precisión en la imagen, ya que se alteran las proporciones de tamaño originales del paciente. En este contexto, es importante notar que la normalización realizada es puramente lineal, por lo que las proporciones no se alteran en una forma no lineal. Por ende, la precisión de las trayectorias encontradas con esta metodología, estará limitada siempre a la precisión de la normalización MNI que se aplique. Por esta razón, este proceso de normalización espacial debe ser verificado de manera

visual, buscando que coincidan las dos imágenes (CT y MRI) y se mantenga la proporción de tamaño de las estructuras, para no trasladar los errores a las etapas posteriores.

5.4 Atlas de Región de Interés

Debido a las significativas variaciones de orientación con las que vienen las imágenes CT, las cuales van a depender del escáner CT en el que se realicen, no se puede generar una ROI única para todos los pacientes. Por lo tanto, en esta investigación se propone un método iterativo y autónomo, en el que se crea un ATLAS para un paciente, creando una región de interés optima y precisa para ese paciente, determinada por coordenadas anatómicas bien definidas. Esta ROI debe cubrir la mayor parte de la trayectoria de los electrodos DBS, pero debe minimizar la presencia de estructuras óseas dentro de la misma.

Luego, se hará un co-registro de la CT MNI del paciente con esta ROI creada, para de esta forma obtener una ROI individualizada y adaptada a las diferentes condiciones anatómicas y de orientación con las que venga la CT original del paciente.

Inicialmente, para determinar una aproximación geométrica de esta ROI, se tienen en cuenta las dimensiones de la trayectoria de los electrodos en el espacio MNI, como se muestra en la Tabla 3. Esta tabla muestra las dimensiones de la trayectoria de los electrodos DBS en los 6 pacientes analizados, por lo que brinda restricciones geométricas importantes para definir el atlas de co-registro de ROI.

Tabla 3: Dimensiones de la trayectoria del electrodo en espacio MNI. Estas distancias son calculadas en el eje axial, tomando en cuenta el corte en el que se encuentra la punta del electrodo y el corte en el que los electrodos DBS tocan el cráneo del paciente

Paciente	Coordenadas Inicio Electrodo (mm)	Coordenadas Fin Electrodo (toca Cráneo) (mm)	Distancia absoluta (mm)	Tamaño del Volumen NO MNI (mm)
1	-36	48.5	84.5	512*512*114
2	-11	51.5	62.5	512*512*198
3	-22.5	43	65.5	512*512*168
4	-50	40	90	512*512*150
5	-41.5	20.5	62	512*512*162
6	2.5	71	73.5	512*512*156
7	-12.5	66	78.5	512*512*221
Promedio	-24.42857143	48.64285714	73.78571429	

Por tanto, basado en las proporciones geométricas que incluyen los electrodos, se propone el

atlas que se muestra en a Fig. 9.

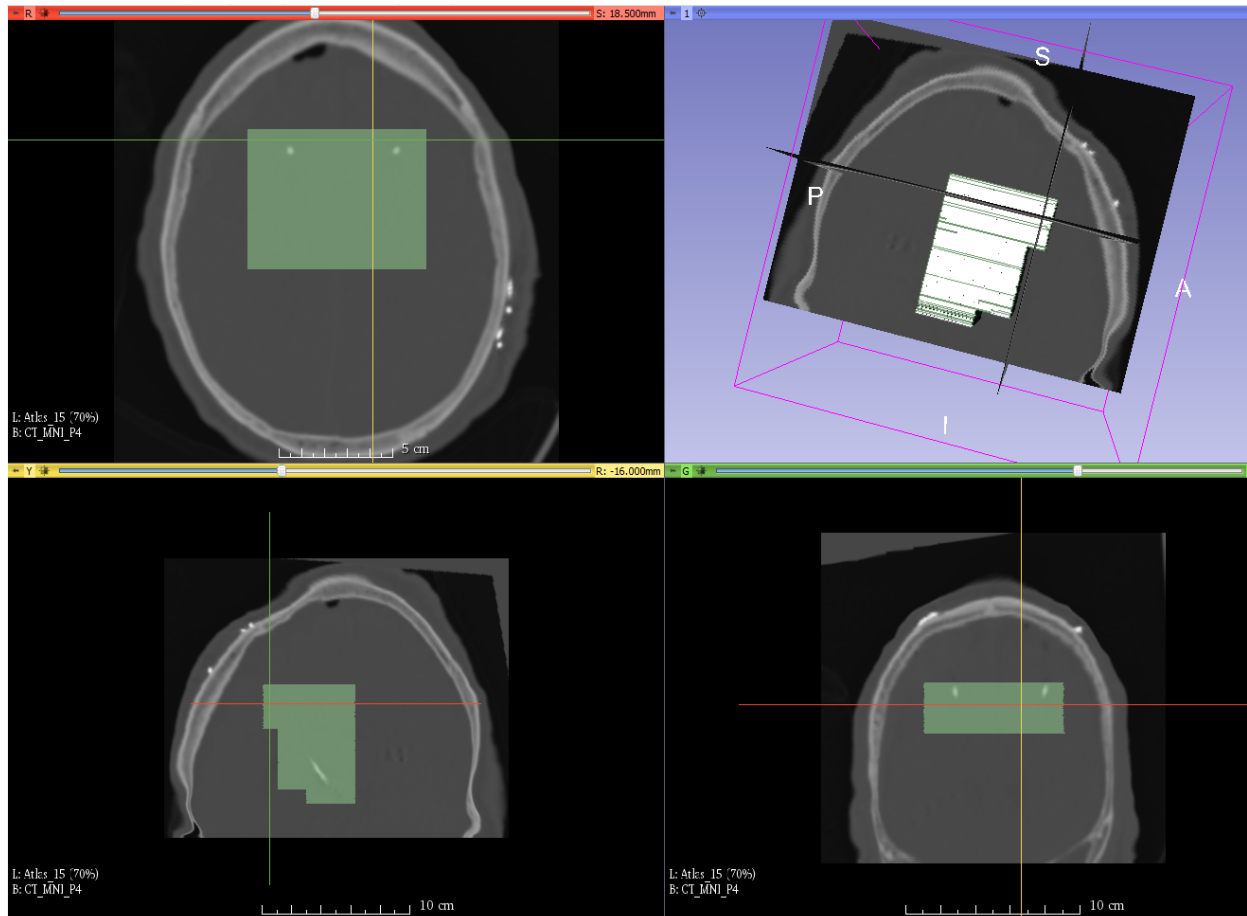


Figura 9: Atlas para generación de ROI adaptativa

Esta ROI tiene 80 mm de profundidad en el eje axial, tiene 80 mm de ancho en el eje sagital, mientras que en el eje coronal el largo va cambiando, esto debido a que la trayectoria del electrodo se desplaza principalmente en este eje coronal. Esta ROI fue creada en el Software Slicer [66], usando la herramienta 'Editor', el cual permite crear mapas de etiquetas a partir de un volumen existente.

Esta ROI se creó a partir del Paciente 4, esto debido a que es el paciente que presenta la mayor profundidad del electrodo en el eje axial, por lo que es el paciente que podría introducir mayores medidas de error y de lectura de estructuras craneales en este Atlas, al tener la mayor posibilidad de que la ROI no abarque la punta de alguno de los electrodos DBS.

Este atlas se convierte en una imagen binaria, y se guarda en formato mha (*MetaImage medical format*), el cual utiliza el módulo de Elastix para el co-registro con la CT MNI de

los nuevos pacientes.

El volumen total de esta ROI se determina sumando cada uno de los 3 volúmenes cerebrales de sección rectangular de los que se compone el atlas, los cuales poseen tamaños diferentes. En la Ecuación (5) se muestran las medidas de estos 3 volúmenes enunciados, y con el fin de encontrar el volumen de cada uno, se multiplican las tres dimensiones que lo constituyen, obteniendo el volumen de cada uno de estos espacios 3D de volumen cerebral.

$$\begin{aligned} \text{Volumen 1(Inferior, mm)} &= 80 \times 33 \times 9.5 = 25080 \text{ mm}^3 \\ \text{Volumen 2(Medio, mm)} &= 80 \times 52 \times 40.5 = 168480 \text{ mm}^3 \\ \text{Volumen 3(Superior, mm)} &= 80 \times 62 \times 29 = 143840 \text{ mm}^3 \end{aligned} \quad (5)$$

Finalmente, en la Ecuación (6) se suman los 3 volúmenes parciales, para obtener el volumen cerebral total que delimita el atlas propuesto en esta metodología.

$$\text{Volumen TOTAL ROI} = [25080 + 168480 + 143840] \text{ mm}^3 = 337400 \text{ mm}^3 = 337.4 \text{ cm}^3 \quad (6)$$

En [67] se determina el volumen cerebral promedio en 1273.6 cm^3 para hombres. Por lo tanto, **la ROI propuesta en esta investigación, estaría ocupando aproximadamente el 26.5% del volumen cerebral promedio para hombres.**

Para efectos de comparación, en [2] se utiliza una ROI de tamaño en cada *slice* de $20 \times 20 \text{ mm}$, teniendo en cuenta que empiezan a detectar electrodo a partir de la coordenada -15 mm en el eje axial, en promedio 32 mm a lo largo de este mismo eje, como se muestra en la tabla 4. Por tanto, la ROI que ellos generan, teóricamente, no superaría los 12800 mm^3 , lo que equivaldría a poco más del 1% del volumen cerebral promedio.

Esto es un avance importante, ya que entre más área del cerebro ocupe la ROI, mayor será la probabilidad de contener los electrodos DBS. Sin embargo, también aumenta considerablemente el riesgo de contener estructuras de intensidad similares a los electrodos, como estructuras óseas y craneales.

Por tanto, un método como el propuesto en este trabajo, en el que el volumen de la ROI es mayor, seguramente implicará mayores desafíos de cara a no sacrificar la precisión de la ubicación de los electrodos. Dadas estas características, este método podría considerarse como un método más robusto y confiable que los existentes actualmente.

Por último, es muy importante enunciar que el atlas se generó a partir del paciente 4, cuando la imagen CT ya se le había aplicado la normalización espacial para llevarla al espacio MNI.

Tabla 4: Trayectoria de electrodos ubicados por LEAD. A pesar de la experimentación realizada con los parámetros posibles, la trayectoria de los electrodos del Paciente 5 no fue localizada por este *Toolbox*

Paciente	Inicio de trayectoria LEAD eje axial (mm) Electrodo Derecho	Fin de trayectoria LEAD eje axial (mm) Electrodo Derecho	Long Trayectoria Electrodo Derecho (mm)	Inicio de trayectoria LEAD eje axial (mm) Electrodo Izquierdo	Fin de trayectoria LEAD eje axial (mm) Electrodo Izquierdo	Long Trayectoria Electrodo Izquierdo (mm)
	1			2		
P1	-11.0089	23.4277	34.4366	-14.5415	21.5	36.0815
P2	-11.67	13.17	24.84	-8.99	15.3	24.28
P3	-17	16.2	33.354	-14.46	19.7	34.13
P4	-7.79	25.488	33.278	-10.8041	23.4	34.2241
P6	-1.53	30.56	32.09	-1.5325	30.6	32.0925
P7	-9.3689	22.88	32.2489	-18.1594	15.6	33.7394
Promedio			31.7079167			32.4245833
Resolución Promedio (mm)			0.63415833			0.64849167

5.5 Co-registro de Atlas con Imagen MNI

Para este co-registro, el cual representa el tercer sistema de la Fig. 4, se usa el software elastix [68]. Elastix es un software de dominio público para el registro de imágenes médicas basado en intensidad [69]. Consiste en una colección de algoritmos que se usan comúnmente para resolver problemas de registro de imágenes médicas.

El proceso de registro de imágenes MRI se realiza mediante un proceso lineal en el que se realiza un registro rígido, y luego un registro basado en una transformación afín. Los argumentos de entrada de la función implementada en elastix para el co-registro de la imagen en espacio MNI y el Atlas propuesto son:

- El archivo de la imagen MRI objetivo (comúnmente llamada *fixed* o *target*).
- El archivo de la imagen MRI que se deformara (El ATLAS, comúnmente llamado *moving*)
- La ruta del directorio de salida
- Los parámetros del proceso de registro. Como en este caso se realiza mediante dos procedimientos secuenciales: El primero es Rígido y luego un proceso afín, entonces se pasa la dirección donde se encuentran los dos archivos en este orden.

En la carpeta de salida se almacenan los siguientes resultados:

- elastix.log = El logfile con los datos del procedimiento realizado
- result.0.mhd = Los resultados de la transformación rígida
- result.1.mhd = Los resultados de la transformación afín
- La parámetros de traslación y rotación de la transformación encontrada
- Los parámetros encontrados para la transformación afín

5.6 Segmentación *Thresholding*

Para calcular el umbral, se desarrolla el cuarto sistema de la metodología propuesta, que se muestra en la Fig. 4. Para esto, se adapta la aproximación de Rodriguez et al. [70] y Otsu et al. [71], donde describen el método de *Thresholding* Local Adaptativo. Debido a que en algunas imágenes de la base de datos existe un amplio nivel de variación en la intensidad del nivel de escala de gris, en el rango de 0 – 4000 HU, el umbral global no trabaja bien aquí. El umbral local o basado en ventanas funciona mejor para este caso donde la imagen se divide en cortes (*slices*), de esta manera no hay un solo umbral por cada corte. El valor de umbral dependerá de estadísticas locales como la varianza y la media de la imagen. Este método, denominado *Thresholding* regional, trabaja bien cuando las intensidades no son uniformes y existen múltiples objetos con diferentes niveles de grises, como es el caso de las imágenes por CT. Para hallar este umbral se debe reemplazar cada píxel por el promedio y la desviación estándar de su vecino local de tamaño $b \times b$, siendo b el tamaño del área local en la que se halla el umbral. Para calcular este umbral se usa la Ecuación (7):

$$T(i, j) = \mu(i, j) + K \cdot \sigma(i, j) \quad (7)$$

En este caso K , es la constante que se desea encontrar, para obtener, basado en la distancia euclidiana de los centroides, la mejor segmentación posible en la base de datos utilizada. μ y σ son el promedio y la desviación estándar de la intensidad de los píxeles en el área demarcada por $b \times b$ píxeles, respectivamente.

En el análisis de las técnicas que se han desarrollado en las distintas publicaciones relacionadas con la segmentación y ubicación de los Electrodo DBS, se encuentra la técnica de Horn [2] como la más actual en el área, hasta el momento. Dicha técnica fue publicada en el año 2015, en la revista **Neuroimage**. En esta investigación también se utiliza el enfoque de umbral local adaptativo, con la diferencia que asignan un valor constante a $K=0.9$.

Para la implementación computacional de este método, primero debe crearse una imagen en formato nii, que solo contenga valores en los *voxel* definidos por la ROI creada mediante el co-registro con el Atlas propuesto. En la primera aproximación, se encuentra un umbral global para toda la imagen, usando el valor de $K=0.9$ sugerido en [2]. Sin embargo, tal como se observa en la Fig. 10, el umbral global no arroja los resultados esperados en los cortes (*slices*) con ruidos, que generalmente son los primeros y los últimos de la ROI, ya que allí se tiene más probabilidad de encontrar estructuras óseas.

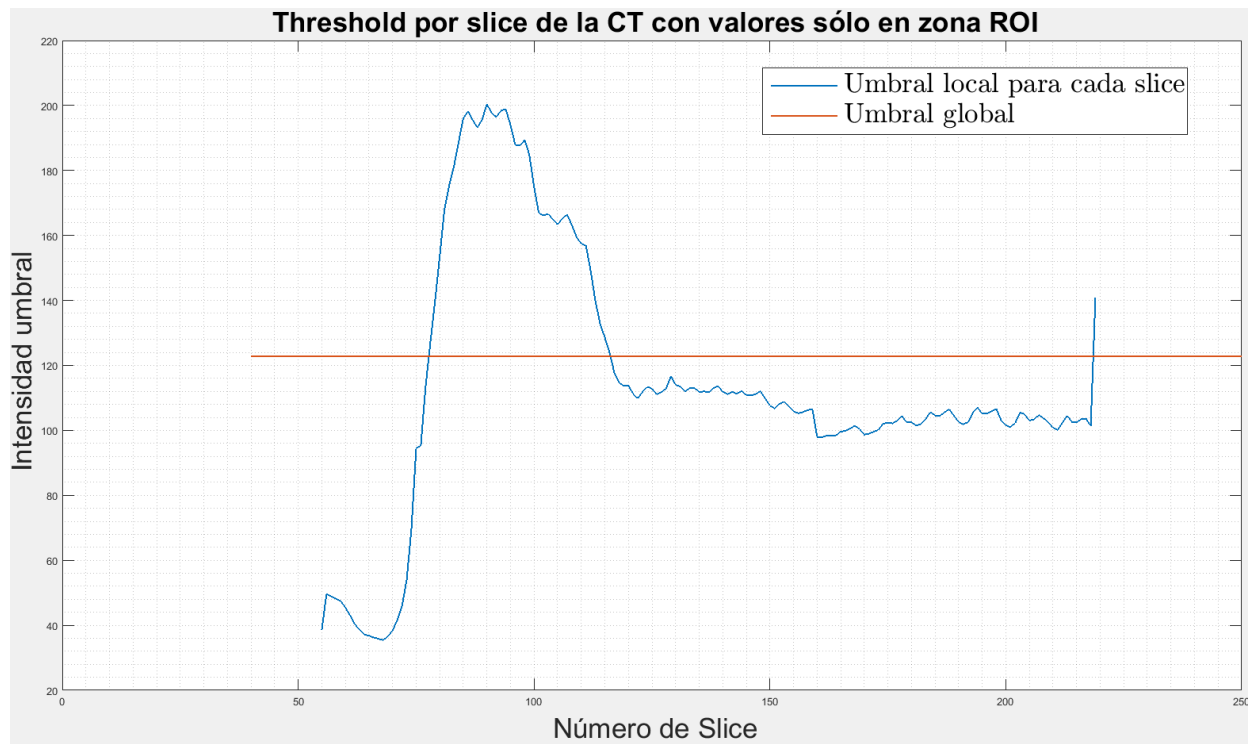


Figura 10: Umbral global vs. local. Se observa que, con un umbral local adaptativo, el nivel de intensidad aumenta en la zona inicial y final de la ROI en el eje axial, que es donde existe más probabilidad de encontrar estructuras óseas.

De esta manera, se comprueba que para esta aplicación la mejor implementación se logra utilizando un umbral local, debido a que este es mayor en las zonas donde existen componentes de la imagen con intensidad similar.

Utilizando este umbral determinado en cada *slice*, se obtiene la segmentación de la Fig. 11. Se observa que los electrodos son detectados en toda su forma. Sin embargo, también se detectan píxeles de estructuras óseas, especialmente en la parte inferior. Para esto se propuso un método geométrico, que permite determinar un número mínimo de píxeles continuos que debe detectarse en el electrodo, este número se determinó en 25, basado en los experimentos

realizados, donde se comprueba que para un número mayor de píxeles no reconoce la forma del electrodo DBS.

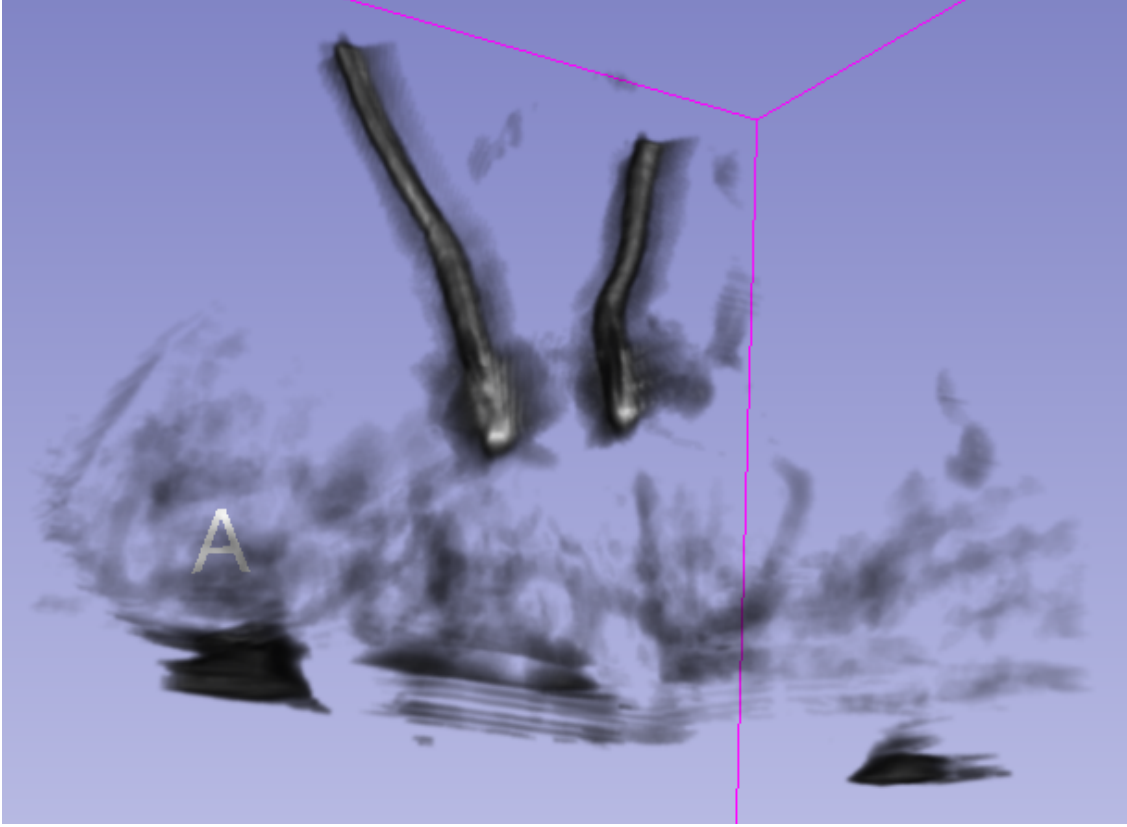


Figura 11: Umbral global vs. Local, y segmentación usando umbral local

Por tanto, en la imagen binaria, todo conjunto de puntos que no presentara más de 25 píxeles unidos, se descartaba como perteneciente al electrodo.

A este conjunto finito de puntos unidos, mayor a 25 píxeles, se les encuentra el centroide C , usando la Ecuación (8)

$$C = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_{N_p}}{N_p} \quad (8)$$

Donde x_n es la coordenada de un punto definido como perteneciente al electrodo, y N_p es el número de puntos detectados en el *slice*. La coordenada de este centroide se convierte en coordenadas anatómicas, usando el método descrito a continuación.

5.6.1 Conversión de Coordenadas

Una vez se encuentran las coordenadas de los centroides en referencia al píxel que lo represente, estas deben ser transformadas en coordenadas anatómicas (RAS). Para transformar las coordenadas de los píxeles de la imagen a unas coordenadas anatómicas, se usa una transformación afín.

La matriz de transformación \mathbb{A} es de tamaño 3×3 y contiene toda la información de las direcciones espaciales y el escalado de ejes. \vec{t} es un vector 3×1 que contiene la información geométrica acerca de la posición del primer voxel.

5.6.2 Evaluación de resultados de segmentación

En etapas iniciales, se planeó usar la distancia de Hausdorff y el Coeficiente Dice para la evaluación de los resultados de la segmentación, sin embargo, debido a que no se desea comparar el volumen del electrodo, sino solo su centroide, se usa la distancia euclidiana, que establece la distancia de separación que existe entre el centroide del *Ground Truth* y el centroide calculado con la metodología propuesta [72].

Horn [2] evalúa la calidad de la reconstrucción automatizada, comparada también con la ubicación manual de los centroides de los electrodos, usando el concepto de distancia euclidiana; siempre teniendo el objetivo que esta distancia sea menor a 2 mm, que es el diámetro aproximado del electrodo Medtronic 3389 (Véase la Fig. 1(a)).

Para hallar la distancia euclidiana, en este caso se usa una aproximación matricial, definida por la Ecuación (9).

$$Distancia\ Euclidiana = \sqrt{(GT_x - Lead_x)^2 + (GT_y - Lead_y)^2 + (GT_z - Lead_z)^2} \quad (9)$$

Para poder comparar los resultados obtenidos con el trabajo de [2], se debe disminuir la resolución. Para ello se vuelve a muestrear la trayectoria encontrada con una resolución de 0.5mm, para que al final quede con una resolución de 0.63 mm, que es la que presenta LEAD.

Para esto se usa un método de interpolación lineal, usando el concepto de filtro FIR, implementado en MATLAB mediante la función 'firls', luego se normaliza el resultado para la pérdida de resolución y se implementa el cambio del espaciado de *slice*, usando la función de MATLAB 'upfirdn'.

5.7 Encontrando el mejor K

Para encontrar el valor óptimo del parámetro K que brinde la mejor segmentación, se realiza un análisis exploratorio, en el que el valor de K se varía en una magnitud de ± 0.01 , en el rango $[0.6 - 9.5]$, evaluando la distancia euclidiana que evalué la segmentación para cada uno de estos valores de K. EL límite superior de 9.5 para el rango se determina, porque como muestra la Fig. 12, a partir de 9.5 el error inicia una tendencia al alza, y esto es un hecho que se repite en los pacientes de la base de datos.

Es decir, para cada nuevo valor de K, se encuentra la distancia euclidiana que define la segmentación completa de los 6 pacientes, encontrando de esta manera un rango de valores óptimo para K, los cuales permiten realizar la segmentación de los electrodos DBS con la precisión necesaria en esta potencial aplicación médica.

Esta simulación de todos los valores de K en el rango $[0.6 - 9.5]$, requiere de grandes recursos computacionales, tardando en evaluar todo el rango para cada paciente un promedio de 12 horas, utilizando un equipo de altas prestaciones con dos procesadores de 8 núcleos cada uno, y 280 GB de Memoria RAM.

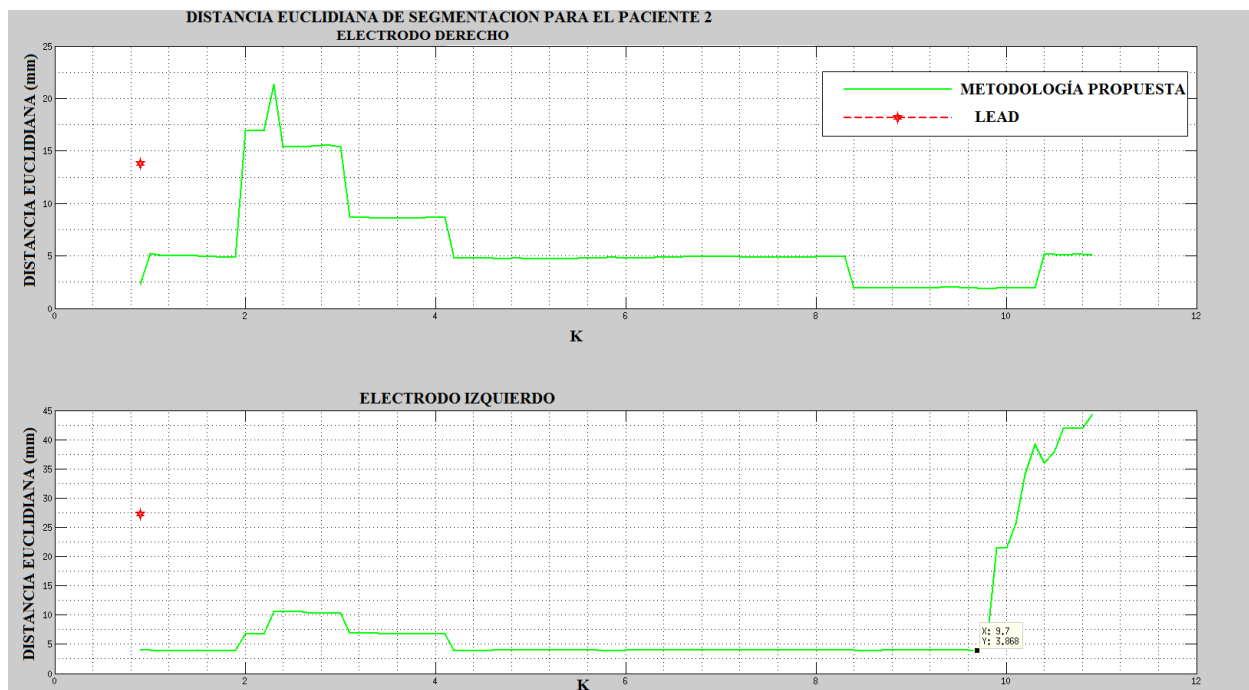


Figura 12: Distancia euclidiana, resultado de segmentación de Electrodos DBS de P2. La distancia se incrementa a partir de 9.5, incluso llegando a superar el punto rojo. El punto rojo representa la distancia euclidiana que define la segmentación realizada por el Toolbox LEAD.

Cabe enunciar que los algoritmos de la metodología propuesta se han programado en MATLAB. El código desarrollado ha hecho uso de *Toolbox* como LEAD-DBS y '*Tools for NIfTI and ANALYZE image*'

6 Resultados y Discusión

En esta sección se exponen y discuten los resultados de la metodología de segmentación de Electrodo DBS propuesta. Estos resultados se han dividido, para su mejor comprensión, en el marco de los objetivos específicos que se cumplen con cada uno de ellos.

6.1 Resultados obtenidos al cumplir el objetivo específico 1

La metodología propuesta mejora la resolución reportada en el estado del arte [2], al pasar de 0.64 mm a 0.5 mm la distancia entre los centroides de la trayectoria encontrada. En la Fig. 13(a) - Fig. 15(b) se muestra la distancia euclidiana que define la calidad de la segmentación realizada para cada uno de los pacientes. En estas figuras, la zona verde es el rango de valores de K en donde la metodología propuesta no pudo localizar los electrodos DBS.

Cabe anotar que la distancia euclidiana que describe la segmentación de los electrodos DBS por parte del Toolbox LEAD y el *Ground Truth* encontrado se marca con una estrella roja en las figuras. En 3 de 6 pacientes nuestra metodología funciona mejor incluso con el mismo valor de K que el usado en LEAD, mostrando esto la mejora en la precisión que aporta el método propuesto.

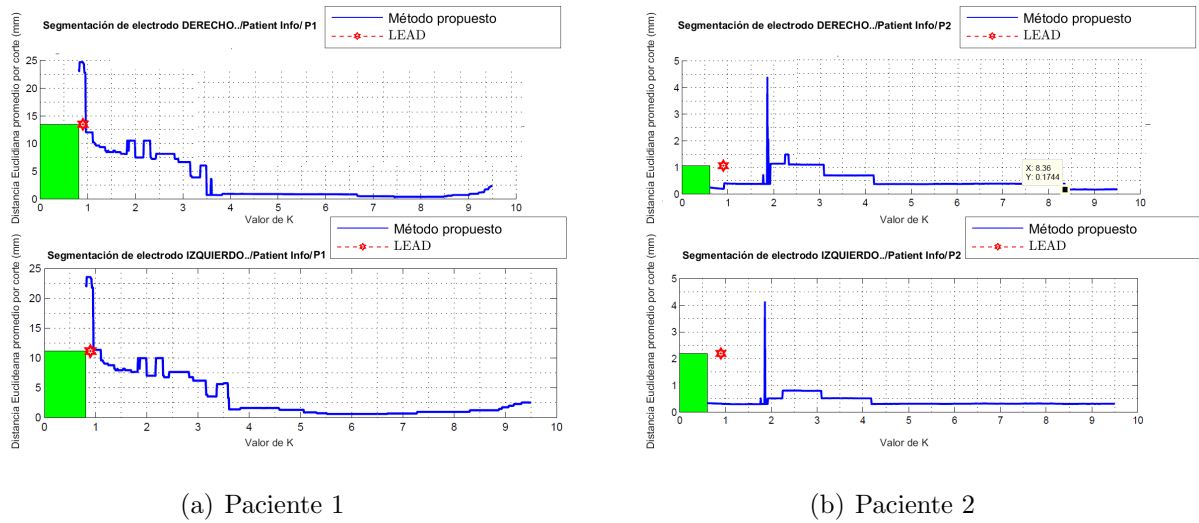
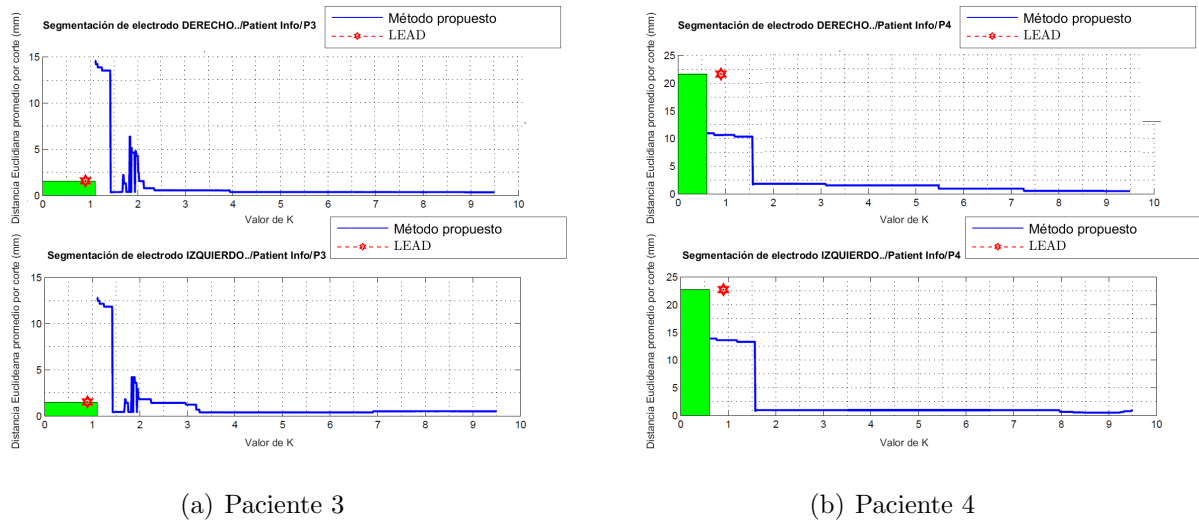


Figura 13: Distancia euclidiana que define la precisión de la segmentación realizada, en milímetros. La gráfica superior representa la segmentación del electrodo derecho. La inferior describe la segmentación del electrodo izquierdo. Entre menor sea la distancia aquí observada, mejor es la segmentación realizada, en el punto rojo se muestra la distancia que define la segmentación realizada por el *Toolbox* LEAD. La zona en verde son los valores de K para los que el método propuesto no es capaz de encontrar la trayectoria de los electrodos DBS.



(a) Paciente 3

(b) Paciente 4

Figura 14: Distancia euclidiana que define la precisión de la segmentación realizada, en milímetros. La gráfica superior representa la segmentación del electrodo derecho. La inferior describe la segmentación del electrodo izquierdo. Entre menor sea la distancia aquí observada, mejor es la segmentación realizada, en el punto rojo se muestra la distancia que define la segmentación realizada por el *Toolbox* LEAD. La zona en verde son los valores de K para los que el método propuesto no es capaz de encontrar la trayectoria de los electrodos DBS.

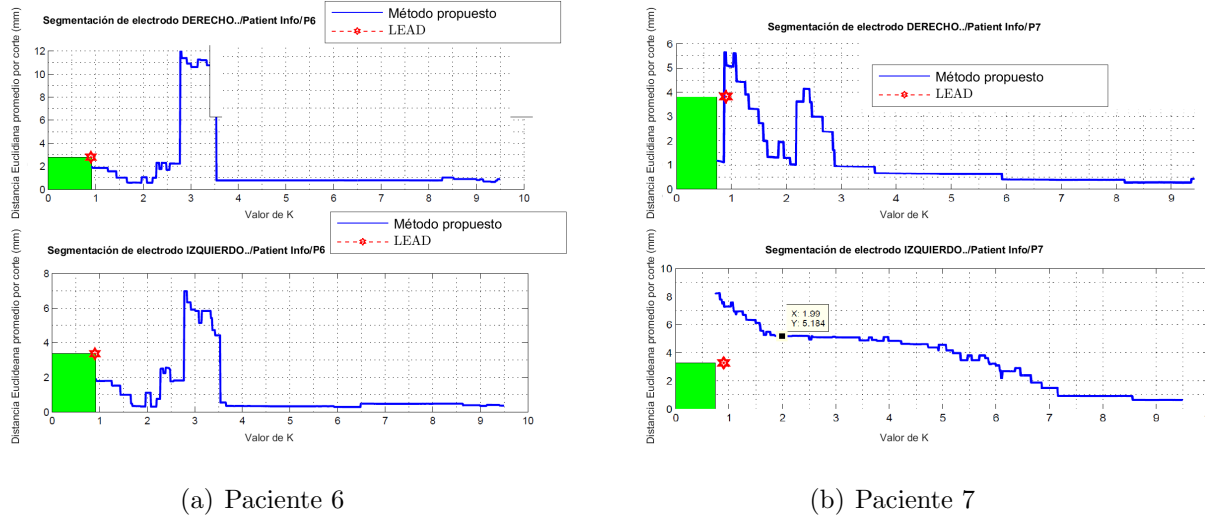


Figura 15: Distancia euclidiana que define la precisión de la segmentación realizada, en milímetros. La gráfica superior representa la segmentación del electrodo derecho. La inferior describe la segmentación del electrodo izquierdo. Entre menor sea la distancia aquí observada, mejor es la segmentación realizada, en el punto rojo se muestra la distancia que define la segmentación realizada por el *Toolbox* LEAD. La zona en verde son los valores de K para los que el método propuesto no es capaz de encontrar la trayectoria de los electrodos DBS.

En la tabla 5 se muestran los mejores valor de K, que minimizan la distancia euclidiana, para los 6 pacientes analizados. Debido a que no se puede definir un valor específico de K como el único valor apropiado, el cual se pueda usar en todos los pacientes; se debe realizar un análisis cualitativo de rango.

En este análisis cualitativo, se determina un rango de valores óptimos para K, para los cuales se minimiza la distancia euclidiana para todos los pacientes de la base de datos usada, encontrando de esta manera la mejor segmentación general posible. Es de recordar que el paciente 5 no es analizado en conjunto con los demás pacientes por dos razones: 1) El TOOLBOX LEAD no encontró coordenadas de electrodo de este paciente, y 2) se deja como paciente de prueba para la metodología completa, con el fin de validar lo propuesto con al menos una imagen médica real.

Tabla 5: Mejores K, con resolución de 0.01 mm, para ROI definida por ATLAS propuesto

Paciente	Electrodo izquierdo	Electrodo derecho
P1	6.72	7.45
P2	4.27	9.03
P3	5.73	7.97
P4	8.46	9.44
P5		
P6	6.17	2.19
P7	8.94	9.2
Promedio	6.715	7.54
Desviación Estándar	1.74	2.73

Para encontrar este rango de valor óptimo de K, en la Fig. 16 se muestra la distancia euclidiana de los 6 pacientes en el rango de $[0.6 - 9.5]$ para K, mostrando con una estrella roja el valor promedio de distancia euclidiana de los 6 pacientes de la segmentación de LEAD (LEAD no se evaluó en todos los valores de K, solo se hizo una proyección del valor en $K=0.9$, que es el único que usan en su metodología). Se observa que todos los valores de K superiores a 4, presentan una distancia euclidiana menor a la de LEAD. Sin embargo, y para hacer más precisa la ubicación del rango de K, se coloca como condición que todos los valores de K en este rango deben permitir una segmentación cuya distancia euclidiana con el Ground Truth sea menor a 1 mm para todos los pacientes, por lo que en la Fig. 17 se muestra una gráfica con acercamiento en este rango, delimitado por un rectángulo negro punteado.

Finalmente, se obtiene que el rango de K elegido para nuestra metodología, basado en la Fig. 17, es $7.27 - 8.5$.

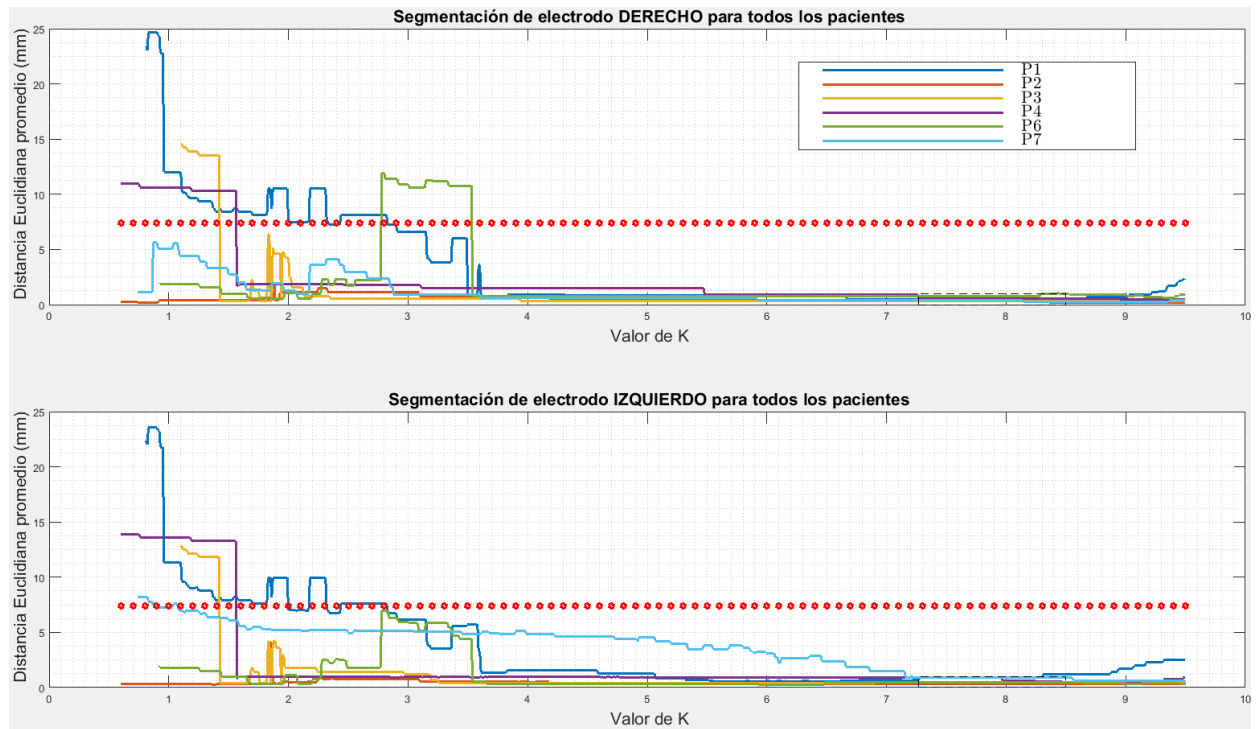


Figura 16: Resultados de todos los pacientes, con resolución de 0.01 mm, con ROI definido por ATLAS propuesto. La línea de estrellas rojas muestra la distancia euclidiana de LEAD

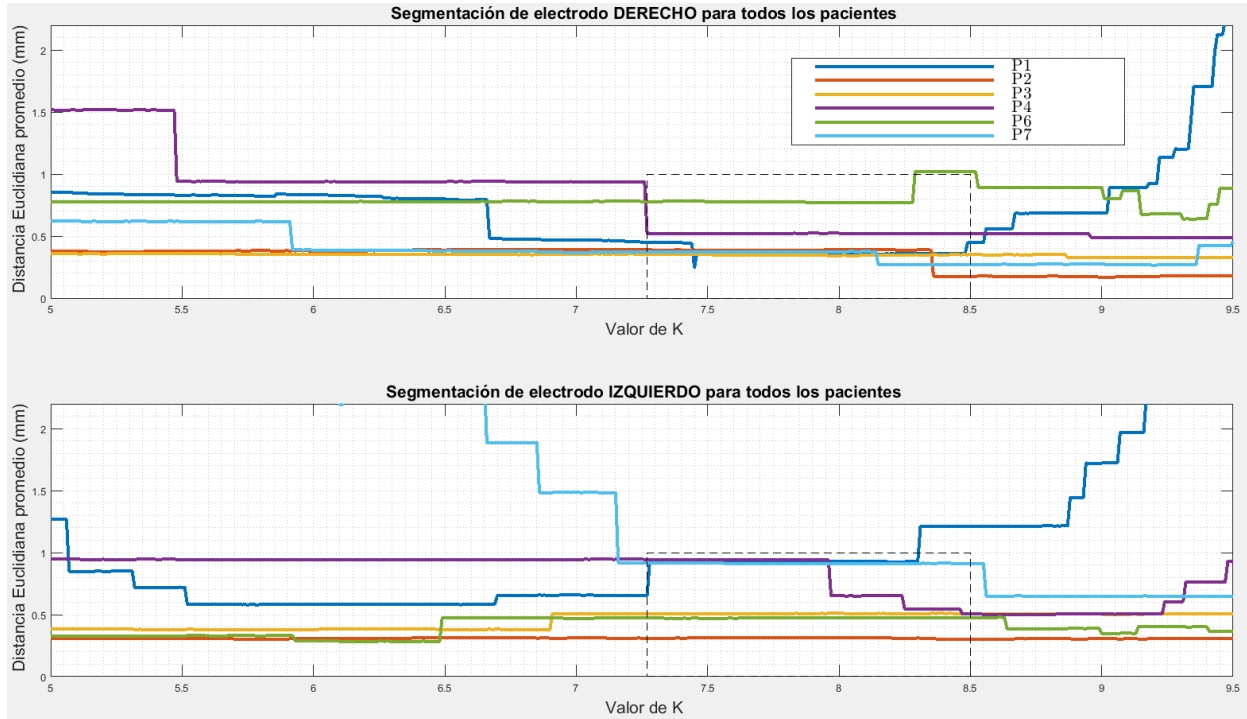


Figura 17: Distancia euclidiana de segmentación para los valores de K del tramo elegido para la metodología propuesta, con escala aumentada en los valores de K de interés. El cuadro punteado muestra el rango establecido para K, donde la distancia euclidiana en la segmentación de todos los pacientes es menor a 1 mm

Por último, en la Fig. 18 se muestra la reconstrucción 3D de la trayectoria de los electrodos DBS brindada por el método propuesto, colocado sobre la imagen real de los electrodos (en blanco). Cabe anotar que alrededor del centroide se ha creado un volumen (color rojo) que tiene el mismo diámetro del electrodo Medtronic 3389. Los resultados muestran que la trayectoria obtenida mediante la aplicación de esta metodología, sigue con gran fidelidad y precisión la trayectoria verdadera de los electrodos, validando de esta manera nuestra investigación.

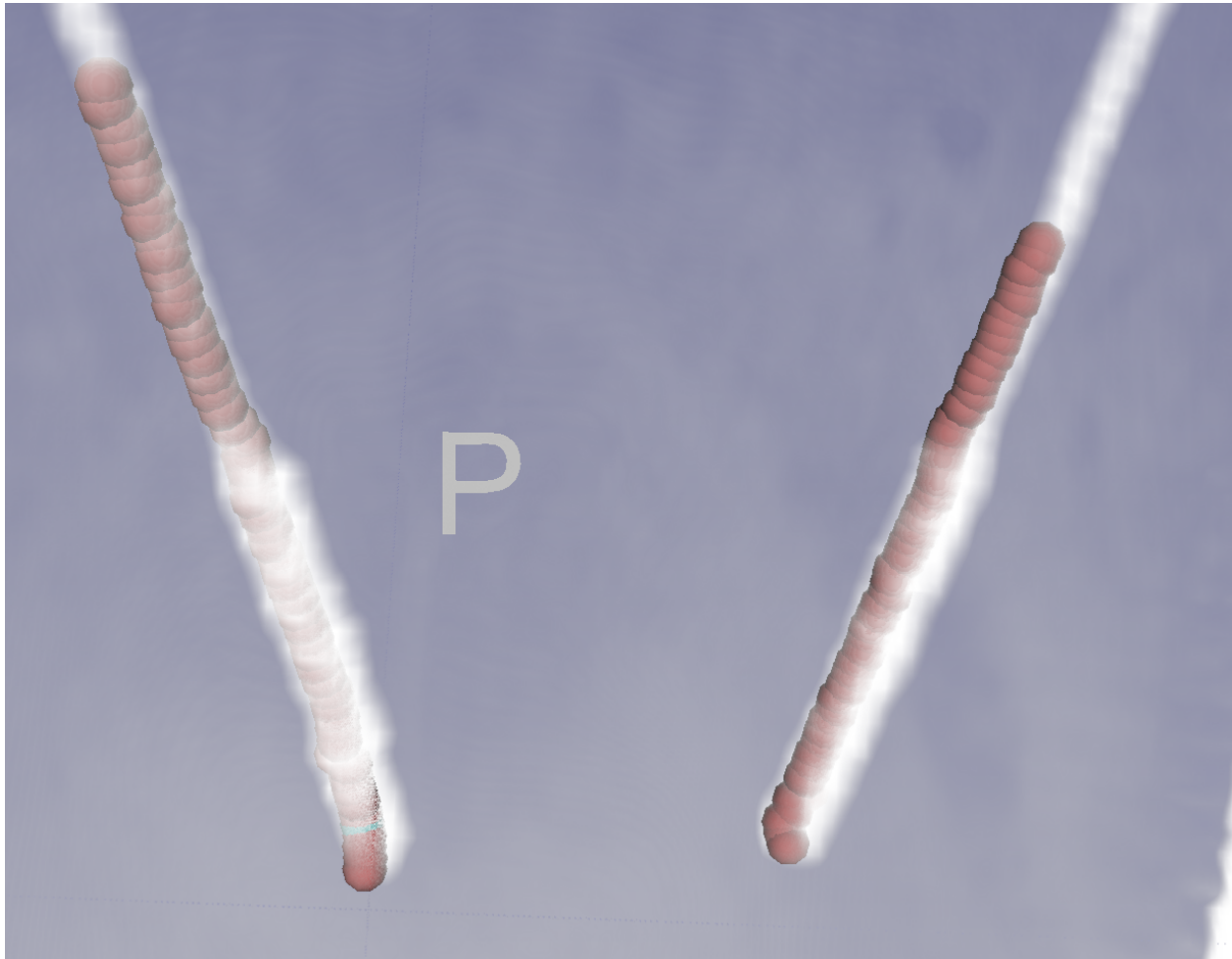


Figura 18: Reconstrucción 3-D del electrodo original (blanco) y la trayectoria encontrada con la metodología propuesta, definida mediante volúmenes semi-esféricos de aproximadamente el mismo diámetro del electrodo (rojo).

6.2 Resultados obtenidos al cumplir el objetivo específico 2

Para el cumplimiento de este objetivo, que implica desarrollar una metodología de segmentación de imágenes médicas que se acople con la metodología de determinación automática del umbral empleado en la segmentación por umbral, y la cual debe localizar de manera precisa los electrodos utilizados en la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda, la principal tarea a desarrollar es definir anatómicamente, de manera precisa y fácilmente replicable, la Región de Interés ROI.

A continuación, se explican los limites anatómicos de esta región:

1. En el plano sagital no hay variaciones, el limite único es el rango $[-40,+40]$ mm
2. En la parte caudal, el eje axial tiene valores de $[-49,-39.5]$ mm, mientras que el eje coronal está limitado entre $[-30,3]$ mm
3. En la parte inmediatamente superior, el eje axial está limitado en el rango $[-39,+1.5]$ mm y el eje coronal está limitado entre $[-30, +22]$ mm.
4. En la parte más craneal del Atlas, el eje axial está limitado en el rango $[+2,+31]$ mm y el eje coronal está limitado entre $[-30, +32]$ mm.

En la Fig. 19, se muestra la imagen en formato mha resultante (verde) luego del co-registro de las imágenes de los pacientes P1 y P3, con el atlas propuesto. Se observa que el atlas está correctamente delimitado, minimizando la zona craneal en análisis, y permitiendo cubrir la mayoría de la trayectoria del electrodo.

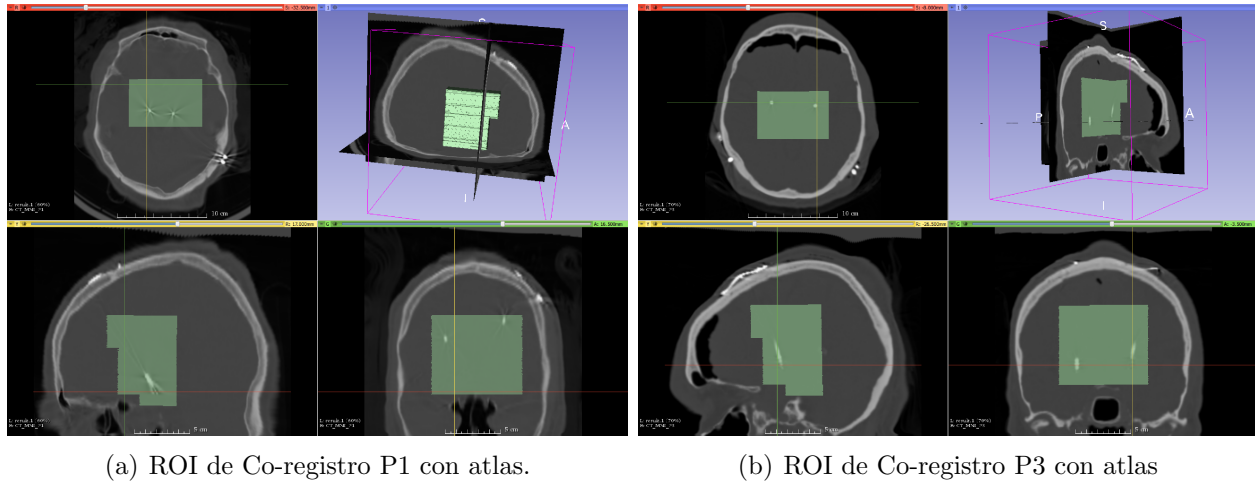


Figura 19: Resultados de co-registro de P1 y P3 con Atlas propuesto para creación de ROI

6.3 Resultados obtenidos al cumplir el objetivo específico 3

Por último, los avances en el estado del arte actual demuestran que es importante aplicar una metodología automática de segmentación de electrodo, ya que como se afirma en [1], el número de cortes que contiene un estudio CT se está doblando aproximadamente cada dos años, por lo que se hace inviable segmentarlo de manera manual. Sin embargo, esta segmentación requiere una precisión alta, debido a las dimensiones reducidas del electrodo en cuestión.

Tabla 6: Coordenadas de punta de los electrodos DBS brindadas por el Neurocirujano especialista, y por la metodología propuesta

ID Paciente	Coordenadas RAS de la punta del electrodo izquierdo					
	NEUROCIRUJANO			METODOLOGÍA PROPUESTA		
	Sagital	Coronal	Axial	Sagital	Coronal	Axial
P4	-11.2	-19.5	-48.5	-10.4	-19.03	-48.5
P5	-12.7	-17.1	-39.5	-12	-16.61	-39.5
P1	-12.2	-15.7	-31.5	-11.87	-15.58	-31.5
P3	-24.2	-7.9	-11.5	-23.47	-7.54	-12
P7	-12.2	-13.7	-12.5	-11.47	-12.11	-13
	Coordenadas RAS de la punta del electrodo derecho					
	P4	11.5	-17.9	-44	12.29	-17.71
	P5	7	-17.1	-40.5	7.33	-17.26
	P1	13.7	-12.7	-33.5	14.64	-12.5
	P3	23.7	-5.8	-14	24.66	-5.46
	P7	7.8	-7.9	-3	8.51	-7.94

En la Tabla 6 se muestra, en la parte izquierda, las coordenadas de 5 pacientes seleccionados de la base de datos, pertenecientes a la punta de los electrodos DBS, brindadas por el neurocirujano especialista; y en la parte derecha se muestran las coordenadas brindadas por la metodología propuesta. Cabe anotar que el Toolbox LEAD no pudo segmentar los electrodos del Paciente 5, a pesar que en la experimentación se variaron los diferentes parámetros según la forma indicada por el manual de esta herramienta; algo que, con el método propuesto aquí, sí fue posible como se observa en la Tabla 6.

Cuando se analizan la distancia euclidiana entre las coordenadas brindadas por el especialista, y aquellas que genera la metodología propuesta, se encuentra que para el electrodo izquierdo es de 0.98 mm y para el electrodo derecho es de 1.00 mm. Este resultado es prometedor ya que la distancia de separación entre el diagnóstico del neurocirujano y las encontradas por la metodología, es menor al diámetro del electrodo e incluso menor a la resolución de la mayoría de escáneres CT que se usan en la práctica en Colombia, lo que permite deducir que la metodología tiene una precisión acorde con los requerimientos clínicos relacionados con la cirugía DBS.

En la Tabla 7, se muestra la comparación del tiempo que tarda el proceso de segmentación de los electrodos DBS, tanto en el Toolbox LEAD, como empleando la metodología aquí propuesta. Se demuestra que el método propuesto, solo se tarda el 28% del tiempo que necesita LEAD para llegar a un resultado. Es decir, basado en los tiempos de computo de la Tabla 7, hay una **mejora del 78% en el tiempo computacional** que toma el método propuesto con respecto al tiempo que tarda el Toolbox LEAD. La medición de los tiempos

computacionales se realizó en un computador de prestaciones bajas, con una antigüedad superior a los 5 años. Este equipo cuenta con un procesador de dos núcleos i5 2450-M de 2.5 GHz, basado en la arquitectura Sandy Bridge, con 12 GB de memoria RAM, tarjeta de vídeo integrada Intel HD Graphics 3000 y disco interno SSD de 128 GB.

Tabla 7: Comparación de tiempo de cálculo de trayectoria de Toolbox LEAD [2] y método propuesto

Paciente	LEAD (seg)	Método Propuesto (seg)
P1	141	45
P2	151	42
P3	158	44
P4	156	43
P6	145	42
P7	154	44
Promedio	151	43.33

7 Conclusiones y trabajo futuro

En este proyecto se propuso una metodología de segmentación de imágenes médicas para la localización automática de electrodos utilizados en la cirugía de Estimulación Cerebral Profunda, procedimiento que se realiza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La metodología aquí propuesta ha demostrado adaptarse a las condiciones propias del paciente en términos de ruido, distorsión y demás parámetros de la CT. Los resultados muestran que la metodología puede ubicar con una precisión menor a 1.5 mm por *slice*, la trayectoria efectiva que siguen los electrodos DBS, así como permite incrementar la resolución dada a esta misma trayectoria, mejorando lo encontrado en el estado del arte. De acuerdo al objetivo general y los objetivos específicos descritos en la sección 3; a continuación, se enuncian de manera breve las contribuciones del proyecto.

- **Aportes relacionados con el objetivo específico 1.** La formulación de un rango específico de valores para la constante K, definido en [7.27-8.5]. Con base en los resultados obtenidos, en este rango de valor para K se puede tener una alta precisión en la ubicación de la trayectoria de los electrodos DBS, obteniendo un error menor a 1 mm en todos los pacientes de la base de datos empleada.
- **Aportes relacionados con el objetivo específico 2.** El principal aporte al cumplir este objetivo específico es la definición anatómica detallada, con una resolución de 0.5 mm, de un atlas de volumen cerebral; de tal manera que al hacer un co-registro de este atlas con la imagen MNI del paciente, se pueda generar una Región de Interés ROI óptima, donde se cubra la trayectoria del electrodo.

Esta ROI logra minimizar la inclusión en este volumen ROI de zonas craneales y óseas con valores de intensidad similares al electrodo, permitiendo así maximizar la precisión de la segmentación de los electrodos DBS.

- **Aportes relacionados con el objetivo específico 3.** La metodología propuesta ha sido validada al ser comparada con el criterio de ubicación de puntas de electrodos DBS de un neurocirujano especialista en cirugía DBS. Los resultados demuestran que se ha obtenido una distancia euclidiana entre las dos coordenadas (especialista vs. Método propuesto) menor a 1 mm, comprobando de esta manera que la metodología aquí propuesta es apta para un potencial uso clínico, debido a que el error de precisión es menor al diámetro del electrodo DBS Medtronic 3389, y también menor a la resolución de la mayoría de los escáner CT que se usan en la práctica médica en Colombia.

Vale la pena destacar que el aporte realizado por esta metodología propuesta, representa un importante avance en el estado del arte actual de las técnicas de segmentación de electrodos DBS, ya que permite **reducir hasta en un 78% el tiempo de ejecución**

necesario para calcular trayectorias de electrodos DBS, con respecto al trabajo que hace Horn et al. en [2].

Sumado a esto, la Región de Interés **ROI propuesta abarca mas del 25% del total del volumen cerebral**, lo que permite que la probabilidad de encontrar los electrodos DBS en dicha región sea significativamente superior, comparado con la ROI de [2], la cual solo cubre el 1% del total del volumen cerebral, lo que la hace mas proclive a la posibilidad de no contener los electrodos DBS en dicha ROI; o incluso a la necesidad de formular métodos matemáticos adicionales que aumenten la probabilidad de contener los electrodos DBS, generando de esta manera mayor carga computacional y aumentando la incertidumbre del sistema.

Por ultimo, pero no menos importante, cabe resaltar el hecho que **esta metodología ha logrado ubicar la trayectoria de los electrodos DBS, con una precisión de ± 1 mm**, lo que permite sin duda que se pueda partir de esta base, para realizar una herramienta de localización automática de Electrodos DBS, total y plenamente aplicable en el ámbito clínico. Tómese en cuenta también, que el principal objetivo que faltaría por cumplir para lograr esta aplicación en entornos médicos, es la validación con un número suficiente de pacientes, para de esta manera comprobar la extensión en estos nuevos estudios de imágenes medicas cerebrales, de los resultados obtenidos con los siete pacientes de la base de datos usada.

Sin embargo, existen algunas mejoras que pueden realizarse a esta metodología, las cuales se proponen como trabajos futuros. A continuación, se enuncia la lista de estas actividades para dichos trabajos futuros:

- **Trabajo futuro 1.** Implementar la metodología propuesta en software libre, como la librería ITK, siguiendo un método de *pipelining*, que permita ejecutar todas las librerías computacionales desde un solo entorno de software.
- **Trabajo futuro 2.** Implementar los cambios necesarios en el código fuente que permitan una ejecución paralela, usando programación concurrente y por hilos; todo esto con el fin de mejorar aun más el tiempo de ejecución.
- **Trabajo Futuro 3.** Validar la metodología propuesta con un número mayor de pacientes, con el objetivo de patentar tanto la metodología como el software, para uso clínico.
- **Trabajo Futuro 4:** Evaluar la metodología en imágenes CT con enfoque Low-Dose, estas imágenes se obtienen exponiendo a un nivel bajo de radiación al paciente, generando un alto nivel de ruido en la imagen, lo que implica nuevos desafíos en el modelamiento matemático propuesto.

Bibliografía

- [1] A. Oppelt, *Imaging Systems for Medical Diagnostics: Fundamentals, Technical Solutions and Applications for Systems Applying Ionizing Radiation, Nuclear Magnetic Resonance and Ultrasound*. Wiley, 2006.
- [2] A. Horn and A. A. Kuhn, “Lead-dbs: a toolbox for deep brain stimulation electrode localizations and visualizations,” *Neuroimage*, vol. 107, pp. 127–135, 2015.
- [3] F. Godinho, S. Thobois, M. Magnin, M. Guenot, G. Polo, I. Benatru, J. Xie, A. Salvetti, L. Garcia-Larrea, E. Broussolle *et al.*, “Subthalamic nucleus stimulation in parkinson disease,” *Journal of neurology*, vol. 253, no. 10, pp. 1347–1355, 2006.
- [4] P. Krack, A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix, C. Ardouin, A. Koudsie, P. D. Limousin, A. Benazzouz, J. F. LeBas *et al.*, “Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced parkinson’s disease,” *New England Journal of Medicine*, vol. 349, no. 20, pp. 1925–1934, 2003.
- [5] S. H. Paek, J.-Y. Lee, H.-J. Kim, D. Kang, Y. H. Lim, M. R. Kim, C. Kim, B. S. Jeon, and D. G. Kim, “Electrode position and the clinical outcome after bilateral subthalamic nucleus stimulation,” *Journal of Korean medical science*, vol. 26, no. 10, pp. 1344–1355, 2011.
- [6] V. Beir, “Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation,” *BEIR VII phase*, vol. 2, 2006.
- [7] D. Dexiana and M. Fathony, “Radiation dose measurement on computed tomography scanner using thermoluminescent dosimeter,” in *Instrumentation, Communications, Information Technology, and Biomedical Engineering (ICICI-BME), 2013 3rd International Conference on*. IEEE, 2013, pp. 349–353.
- [8] K. Waardell, E. Diczfalusy, and M. Åström, “Patient-specific modeling and simulation of deep brain stimulation,” in *Patient-Specific Modeling in Tomorrow’s Medicine*. Springer, 2012, pp. 357–375.
- [9] A. M. Frankemolle, J. Wu, A. M. Noecker, C. Voelcker-Rehage, J. C. Ho, J. L. Vitek, C. C. McIntyre, and J. L. Alberts, “Reversing cognitive–motor impairments in parkinsons disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming,” *Brain*, vol. 133, no. 3, pp. 746–761, 2010.
- [10] M.-L. Welter, M. Schüpbach, V. Czernecki, C. Karachi, S. Fernandez-Vidal, J.-L. Golmard, G. Serra, S. Navarro, A. Welaratne, A. Hartmann *et al.*, “Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with parkinson disease,” *Neurology*, vol. 82, no. 15, pp. 1352–1361, 2014.

- [11] D. E. Lumsden, J. Ashmore, G. Charles-Edwards, J.-P. Lin, K. Ashkan, and R. Selway, "Accuracy of stimulating electrode placement in paediatric pallidal deep brain stimulation for primary and secondary dystonia," *Acta neurochirurgica*, vol. 155, no. 5, pp. 823–836, 2013.
- [12] M. Vidailhet, L. Vercueil, J.-L. Houeto, P. Krystkowiak, A.-L. Benabid, P. Cornu, C. Lagrange, S. Tézenas du Montcel, D. Dormont, S. Grand *et al.*, "Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia," *New England Journal of Medicine*, vol. 352, no. 5, pp. 459–467, 2005.
- [13] T.-M. Ellis, K. D. Foote, H. H. Fernandez, A. Sudhyadhom, R. L. Rodriguez, P. Zeilman, C. E. Jacobson IV, and M. S. Okun, "Reoperation for suboptimal outcomes after deep brain stimulation surgery," *Neurosurgery*, vol. 63, no. 4, pp. 754–761, 2008.
- [14] N. M. da Silva, V. E. Rozanski, and J. P. S. Cunha, "A 3d multimodal approach to precisely locate dbs electrodes in the basal ganglia brain region," in *Neural Engineering (NER), 2015 7th International IEEE/EMBS Conference on*. IEEE, 2015, pp. 292–295.
- [15] P. A. Starr, J. L. Vitek, M. DeLong, and R. A. Bakay, "Magnetic resonance imaging-based stereotactic localization of the globus pallidus and subthalamic nucleus," *Neurosurgery*, vol. 44, no. 2, pp. 303–313, 1999.
- [16] A. J. Einstein, M. J. Henzlova, and S. Rajagopalan, "Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64 slice computed tomography coronary angiography," *JAMA*, vol. 298, no. 3, p. 317, jul 2007. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.298.3.317>
- [17] D. J. Brenner and E. J. Hall, "Computed tomography. an increasing source of radiation exposure," *New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 22, pp. 2277–2284, nov 2007. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr072149>
- [18] T. Fuchs, "On the correlation of pixel noise, spatial resolution and dose in computed tomography: Theoretical prediction and verification by simulation and measurement," *Physica Medica*, 2003.
- [19] C. Pollo, F. Vingerhoets, E. Pralong, J. Ghika, P. Maeder, R. Meuli, J.-P. Thiran, and J.-G. Villemure, "Localization of electrodes in the subthalamic nucleus on magnetic resonance imaging," *Journal of neurosurgery*, vol. 106, no. 1, pp. 36–44, 2007.
- [20] J. Y. Lee, J. W. Kim, J.-Y. Lee, Y. H. Lim, C. Kim, D. G. Kim, B. S. Jeon, and S. H. Paek, "Is mri a reliable tool to locate the electrode after deep brain stimulation surgery? comparison study of ct and mri for the localization of electrodes after dbs," *Acta neurochirurgica*, vol. 152, no. 12, pp. 2029–2036, 2010.

- [21] S. H. Paek, J. H. Han, J.-Y. Lee, C. Kim, B. S. Jeon, and D. G. Kim, "Electrode position determined by fused images of preoperative and postoperative magnetic resonance imaging and surgical outcome after subthalamic nucleus deep brain stimulation," *Neurosurgery*, vol. 63, no. 5, pp. 925–937, 2008.
- [22] J. P. Graffigna, M. E. Gómez, and J. J. Bustos, "Detection of eeg electrodes in brain volumes," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2010 Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2010, pp. 5133–5136.
- [23] A. R. Dykstra, A. M. Chan, B. T. Quinn, R. Zepeda, C. J. Keller, J. Cormier, J. R. Madsen, E. N. Eskandar, and S. S. Cash, "Individualized localization and cortical surface-based registration of intracranial electrodes," *Neuroimage*, vol. 59, no. 4, pp. 3563–3570, 2012.
- [24] F. Lalys, C. Haegelen, M. Mehri, S. Drapier, M. Verin, and P. Jannin, "Anatomo-clinical atlases correlate clinical data and electrode contact coordinates: Application to subthalamic deep brain stimulation," *Journal of neuroscience methods*, vol. 212, no. 2, pp. 297–307, 2013.
- [25] Medtronic. (2015, October) Dbs lead model 3389: Features and specifications. Web. Medtronic. [Online]. Available: http://professional.medtronic.com/pt/neuro/dbs-md/prod/dbs-lead-model-3389/features-specifications/index.htm#.VhaBXfl_NBc
- [26] A. Motevakeh and A. Medvedev, "Localization of deep brain stimulation electrodes via metal artifacts in ct images," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2014, pp. 1055–1058.
- [27] A. O. Hebb and K. J. Miller, "Semi-automatic stereotactic coordinate identification algorithm for routine localization of deep brain stimulation electrodes," *Journal of neuroscience methods*, vol. 187, no. 1, pp. 114–119, 2010.
- [28] F. Lalys, C. Haegelen, T. Dalbis, and P. Jannin, "Analysis of electrode deformations in deep brain stimulation surgery," *International journal of computer assisted radiology and surgery*, vol. 9, no. 1, pp. 107–117, 2014.
- [29] T. O. Videen, M. C. Campbell, S. D. Tabbal, M. Karimi, T. Hershey, and J. S. Perlmutter, "Validation of a fiducial-based atlas localization method for deep brain stimulation contacts in the area of the subthalamic nucleus," *Journal of neuroscience methods*, vol. 168, no. 2, pp. 275–281, 2008.
- [30] N. Tafula, M. Sergio, N. Moreira da Silva, V. E. Rozanski, S. Cunha, and J. Paulo, "Abril advanced brain imaging lab a cloud based computation environment for cooperative neuroimaging projects," in *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2014 36th Annual International Conference of the IEEE*. IEEE, 2014, pp. 534–537.

- [31] F. Lalys, C. Haegelen, T. Dalbis, and P. Jannin, "Analysis of electrode deformations in deep brain stimulation surgery," *International journal of computer assisted radiology and surgery*, vol. 9, no. 1, pp. 107–117, 2014.
- [32] Y. H. Kim, H. J. Kim, C. Kim, D. G. Kim, B. S. Jeon, and S. H. Paek, "Comparison of electrode location between immediate postoperative day and 6 months after bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation," *Acta neurochirurgica*, vol. 152, no. 12, pp. 2037–2045, 2010.
- [33] P. van den Munckhof, M. F. Contarino, L. J. Bour, J. D. Speelman, R. M. de Bie, and P. R. Schuurman, "Postoperative curving and upward displacement of deep brain stimulation electrodes caused by brain shift," *Neurosurgery*, vol. 67, no. 1, pp. 49–54, 2010.
- [34] B. Patenaude, S. M. Smith, D. N. Kennedy, and M. Jenkinson, "A bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation," *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 907–922, 2011.
- [35] P. Coupe, J. V. Manjon, V. Fonov, J. Pruessner, M. Robles, and D. L. Collins, "Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation," *NeuroImage*, vol. 54, no. 2, pp. 940–954, 2011.
- [36] A. L. Benabid, "Deep brain stimulation for parkinson disease," *Current opinion in neurobiology*, vol. 13, no. 6, pp. 696–706, 2003.
- [37] S. Hemm and K. Wårdell, "Stereotactic implantation of deep brain stimulation electrodes: a review of technical systems, methods and emerging tools," *Medical & biological engineering & computing*, vol. 48, no. 7, pp. 611–624, 2010.
- [38] F. Gielen, "Deep brain stimulation: Current practice and challenges for the future," in *Neural Engineering, 2003. Conference Proceedings. First International IEEE EMBS Conference on*. IEEE, 2003, pp. 489–491.
- [39] C. Choi, Y.-T. Lee, and Y.-L. Tsou, "Modeling deep brain stimulation based on current steering scheme," *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 47, no. 5, pp. 890–893, 2011.
- [40] P. Ashby, Y. Kim, R. Kumar, A. Lang, and A. Lozano, "Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus," *Brain*, vol. 122, no. 10, pp. 1919–1931, 1999.
- [41] M. I. Hariz, S. Rehncrona, N. P. Quinn, J. D. Speelman, and C. Wensing, "Multicenter study on deep brain stimulation in parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years," *Movement disorders*, vol. 23, no. 3, pp. 416–421, 2008.

- [42] “Wikijournal of medicine,” *WikiJournal of Medicine*, vol. 1, no. 2, 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.15347/wjm/2014.010>
- [43] T. S. Sumanaweera, J. R. Adler Jr, S. Napel, and G. H. Glover, “Characterization of spatial distortion in magnetic resonance imaging and its implications for stereotactic surgery,” *Neurosurgery*, vol. 35, no. 4, pp. 696–704, 1994.
- [44] W. Birkfellner, *Applied medical image processing: a basic course*. Taylor & Francis, 2014.
- [45] S. C. Bushong, *Radiologic science for technologists*. Mosby, 1975.
- [46] Y. Kyriakou, M. Kachelriel, M. Knaup, J. U. Krause, and W. A. Kalender, “Impact of the z-flying focal spot on resolution and artifact behavior for a 64-slice spiral CT scanner,” *European Radiology*, vol. 16, no. 6, p. 1206–1215, Apr 2006. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-005-0118-9>
- [47] J. Modersitzki, *Numerical Methods for Image Registration*. Oxford University Press, 2004. [Online]. Available: http://www.ebook.de/de/product/2769427/jan_modersitzki_numerical_methods_for_image_registration.html
- [48] S. Klein and M. Staring, *Elastix: the manual*, 2015.
- [49] S. Klein, M. Staring, and J. P. W. Pluim, “Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and b-splines,” *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 16, no. 12, pp. 2879–2890, dec 2007. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1109/TIP.2007.909412>
- [50] B. B. Avants, N. J. Tustison, M. Stauffer, G. Song, B. Wu, and J. C. Gee, “The insight ToolKit image registration framework,” *Front. Neuroinform.*, vol. 8, apr 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.3389/fninf.2014.00044>
- [51] B. Su, *Affine Differential Geometry*. Science Press, 1983. [Online]. Available: https://books.google.es/books?id=L_3SarGA6q8C
- [52] P. Morosan, J. Rademacher, A. Schleicher, K. Amunts, T. Schormann, and K. Zilles, “Human primary auditory cortex: Cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system,” *NeuroImage*, vol. 13, no. 4, pp. 684–701, apr 2001. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2000.0715>
- [53] A. W. Toga and P. M. Thompson, “GENETICS OF BRAIN STRUCTURE AND INTELLIGENCE,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 28, no. 1, pp. 1–23, jul 2005. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135655>

- [54] J. T. Devlin and R. A. Poldrack, “In praise of tedious anatomy,” *NeuroImage*, vol. 37, no. 4, pp. 1033–1041, oct 2007. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.055>
- [55] P. T. Jean Talairach, *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme Georg Verlag, 1988. [Online]. Available: http://www.ebook.de/de/product/7722280/jean_talairach_pierre_tournoux_co-planar_stereotaxic_atlas_of_the_human_brain.html
- [56] G. R. Samanez-Larkin and M. D’Esposito, “Group comparisons: imaging the aging brain,” *Soc Cogn Affect Neurosci*, vol. 3, no. 3, pp. 290–297, sep 2008. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsn029>
- [57] M. Brett, I. S. Johnsrude, and A. M. Owen, “OPINIONThe problem of functional localization in the human brain,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 3, no. 3, pp. 243–249, mar 2002. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn756>
- [58] D. C. V. Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. Behrens, E. Yacoub, and K. Ugurbil, “The WU-minn human connectome project: An overview,” *NeuroImage*, vol. 80, pp. 62–79, oct 2013. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.041>
- [59] *Statistical Parametric Mapping*. Elsevier LTD, Oxford, 2006. [Online]. Available: http://www.ebook.de/de/product/5806725/statistical_parametric_mapping.html
- [60] S. S. Al-Amri, N. V. Kalyankar *et al.*, “Image segmentation by using threshold techniques,” *arXiv preprint arXiv:1005.4020*, 2010.
- [61] T. Chaira, *Medical Image Processing: Advanced Fuzzy Set Theoretic Techniques*. CRC Press, 2015.
- [62] B. Avants, J. T. Duda, J. Kim, H. Zhang, J. Pluta, J. C. Gee, and J. Whyte, “Multivariate analysis of structural and diffusion imaging in traumatic brain injury,” *Academic Radiology*, vol. 15, no. 11, pp. 1360–1375, nov 2008. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acra.2008.07.007>
- [63] B. B. Avants, N. J. Tustison, G. Song, P. A. Cook, A. Klein, and J. C. Gee, “A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration,” *NeuroImage*, vol. 54, no. 3, pp. 2033–2044, feb 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.025>
- [64] J. Ashburner, “A fast diffeomorphic image registration algorithm,” *NeuroImage*, vol. 38, no. 1, pp. 95–113, oct 2007. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>

- [65] S. G. G. J. Avants BB, Tustison NJ, “Ants: Advanced open-source normalization tools for neuroanatomy,” 2009.
- [66] S. Pieper, M. Halle, and R. Kikinis, “3D slicer,” in *2004 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Macro to Nano (IEEE Cat No. 04EX821)*. Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE). [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1109/ISBI.2004.1398617>
- [67] J. S. Allen, H. Damasio, and T. J. Grabowski, “Normal neuroanatomical variation in the human brain: An MRI-volumetric study,” *American Journal of Physical Anthropology*, vol. 118, no. 4, pp. 341–358, jul 2002. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.10092>
- [68] C. Metz, S. Klein, M. Schaap, T. van Walsum, and W. Niessen, “Nonrigid registration of dynamic medical imaging data using b-splines and a groupwise optimization approach,” *Medical Image Analysis*, vol. 15, no. 2, pp. 238–249, apr 2011. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2010.10.003>
- [69] S. Klein, M. Staring, K. Murphy, M. Viergever, and J. Pluim, “elastix: A toolbox for intensity-based medical image registration,” *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 29, no. 1, pp. 196–205, jan 2010. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1109/TMI.2009.2035616>
- [70] R. Rodríguez, “A strategy for blood vessels segmentation based on the threshold which combines statistical and scale space filter: application to the study of angiogenesis,” *Computer methods and programs in biomedicine*, vol. 82, no. 1, pp. 1–9, 2006.
- [71] N. Otsu, “A threshold selection method from gray-level histograms,” *Automatica*, vol. 11, no. 285-296, pp. 23–27, 1975.
- [72] M. M. Deza and E. Deza, “Encyclopedia of distances,” 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-44342-2>